

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス剤
ファビピラビル錠劇薬、処方箋医薬品^注アビガン[®]錠200mgAVIGAN[®] Tablets 200mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ファビピラビル 200 mg
一般名	和名：ファビピラビル（JAN） 洋名：Favipiravir（JAN）、Favipiravir（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2024年8月15日 販売開始年月日：2024年8月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士フイルム富山化学株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター TEL 0120-502-620 医療関係者向けホームページ https://hc.fujifilm.com/fftc/ja

本IFは2024年8月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	12
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	13
2. 製品の治療学的特性	3	8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	13
3. 製品の製剤学的特性	3	9. 溶出性	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	10. 容器・包装	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	13
(1)承認条件	5	(2)包装	13
(2)流通・使用上の制限事項	6	(3)予備容量	13
6. RMPの概要	7	(4)容器の材質	13
II. 名称に関する項目	8	11. 別途提供される資材類	13
1. 販売名	8	12. その他	13
(1)和名	8	V. 治療に関する項目	14
(2)洋名	8	1. 効能又は効果	14
(3)名称の由来	8	2. 効能又は効果に関連する注意	14
2. 一般名	8	3. 用法及び用量	15
(1)和名 (命名法)	8	(1)用法及び用量の解説	15
(2)洋名 (命名法)	8	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	15
(3)ステム (stem)	8	4. 用法及び用量に関連する注意	16
3. 構造式又は示性式	8	5. 臨床成績	17
4. 分子式及び分子量	8	(1)臨床データパッケージ	17
5. 化学名 (命名法) 又は本質	8	(2)臨床薬理試験	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	(3)用量反応探索試験	26
III. 有効成分に関する項目	9	(4)検証的試験	32
1. 物理化学的性質	9	(5)患者・病態別試験	46
(1)外観・性状	9	(6)治療的使用	46
(2)溶解性	9	(7)その他	48
(3)吸湿性	9	VI. 薬効薬理に関する項目	53
(4)融点 (分解点)、沸点、凝固点	9	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	53
(5)酸塩基解離定数	9	2. 薬理作用	53
(6)分配係数	9	(1)作用部位・作用機序	53
(7)その他の主な示性値	9	(2)薬効を裏付ける試験成績	53
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	(3)作用発現時間・持続時間	70
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	VII. 薬物動態に関する項目	71
IV. 製剤に関する項目	11	1. 血中濃度の推移	71
1. 剤形	11	(1)治療上有効な血中濃度	71
(1)剤形の区別	11	(2)臨床試験で確認された血中濃度	71
(2)製剤の外観及び性状	11	(3)中毒域	74
(3)識別コード	11	(4)食事・併用薬の影響	75
(4)製剤の物性	11	2. 薬物速度論的パラメータ	80
(5)その他	11	(1)解析方法	80
2. 製剤の組成	11	(2)吸収速度定数	80
(1)有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	11	(3)消失速度定数	80
(2)電解質等の濃度	11	(4)クリアランス	80
(3)熱量	11	(5)分布容積	80
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	(6)その他	80
4. 力価	11	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	80
5. 混入する可能性のある夾雑物	11		

(1)解析方法	80
(2)パラメータ変動要因	80
4. 吸収	80
5. 分布	81
(1)血液-脳関門通過性	81
(2)血液-胎盤関門通過性	81
(3)乳汁への移行性	81
(4)髄液への移行性	81
(5)その他の組織への移行性	82
(6)血漿蛋白結合率	84
6. 代謝	84
(1)代謝部位及び代謝経路	84
(2)代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	85
(3)初回通過効果の有無及びその割合	85
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	85
7. 排泄	86
8. トランスポーターに関する情報	90
9. 透析等による除去率	90
10. 特定の背景を有する患者	91
11. その他	93

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目94

冒頭の注意事項	94
1. 警告内容とその理由	94
2. 禁忌内容とその理由	95
3. 効能又は効果に關連する注意とその理由	95
4. 用法及び用量に關連する注意とその理由	95
5. 重要な基本的注意とその理由	96
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	97
(1)合併症・既往歴等のある患者	97
(2)腎機能障害患者	97
(3)肝機能障害患者	98
(4)生殖能を有する者	99
(5)妊婦	100
(6)授乳婦	100
(7)小児等	101
(8)高齢者	101
7. 相互作用	102
(1)併用禁忌とその理由	102
(2)併用注意とその理由	103
8. 副作用	106
(1)重大な副作用と初期症状	106
(2)その他の副作用	107
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	112
10. 過量投与	112
11. 適用上の注意	112
12. その他の注意	112
(1)臨床使用に基づく情報	112
(2)非臨床試験に基づく情報	112

IX. 非臨床試験に関する項目 114

1. 薬理試験	114
---------	-----

(1)薬効薬理試験	114
(2)安全性薬理試験	114
(3)その他の薬理試験	115
2. 毒性試験	115
(1)単回投与毒性試験	115
(2)反復投与毒性試験	116
(3)遺伝毒性試験	117
(4)がん原性試験	117
(5)生殖発生毒性試験	118
(6)局所刺激性試験	119
(7)その他の特殊毒性	119

X. 管理的事項に関する項目 122

1. 規制区分	122
2. 有効期間	122
3. 包装状態での貯法	122
4. 取扱い上の注意	122
5. 患者向け資材	122
6. 同一成分・同効薬	122
7. 国際誕生年月日	122
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	122
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	123
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	123
11. 再審査期間	123
12. 投薬期間制限に関する情報	123
13. 各種コード	123
14. 保険給付上の注意	123

XI. 文献 124

1. 引用文献	124
2. その他の参考文献	129

XII. 参考資料 130

1. 主な外国での発売状況	130
2. 海外における臨床支援情報	131

XIII. 備考 132

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	132
(1)粉砕	132
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	133
2. その他の関連資料	133

略語表

【臨床検査の略語一覧】

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CPK (CK)	クレアチンリン酸分解酵素 (クレアチンキナーゼ)
LDH	乳酸脱水素酵素

【薬物動態パラメータの略語一覧】

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	投与時から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与時から時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	投与時から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	ピーク後の最小血漿中濃度
CL/F	経口投与の全身クリアランス
CL _{cr}	クレアチンクリアランス
CL _r	腎クリアランス
k _e	薬物消失速度定数
MRT	平均滞留時間
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V _d	分布容積

【その他の略語一覧】

略語	略語内容
AIDS	後天性免疫不全症候群
AO	アルデヒドオキシダーゼ
BID	1 日 2 回
BMI	ボディ・マス・インデックス BMI=体重 (kg) / [身長 (m)] ²
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CYP	チトクローム P-450
dATP	デオキシアデノシン三リン酸
dCTP	デオキシシチジン三リン酸
dGTP	デオキシグアノシン三リン酸
DNA	デオキシリボ核酸
dTTP	デオキシチミジン三リン酸
EC ₅₀	50%効果濃度
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50%阻害濃度
IC ₉₀	90%阻害濃度、90%ウイルス量抑制濃度
IC ₉₉	99%阻害濃度、99%ウイルス量抑制濃度
IFN	インターフェロン
IL	インターロイキン
MBI-PK	不可逆的阻害を組み込んだ薬物動態
mITT	(JP321 試験) 治験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団
mITTE	(JP321 試験) 治験に組み入れられ、症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団
mRNA	メッセンジャー-RNA
MDCK	イヌ腎由来細胞
NA	ノイラミニダーゼ
NESID	感染症発生動向調査
NEWS	英国の早期警告スコア

略語	略語内容
PBMC	末梢血単核球
NIID	国立感染症研究所
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PPS	プロトコルに合致した対象集団
PR	心電図 PR 間隔
PS	傾向スコア
QT	心電図 QT 間隔
QTc	心電図 QT 間隔補正
RH	相対湿度
RNA	リボ核酸
RTP	リボシル三リン酸体
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SFTS	重症熱性血小板減少症候群
SFTSV	ダビエバンダウイルス SFTS ウイルス
TCID ₅₀	50%組織培養細胞感染率
TID	1日3回
TNF	腫瘍壊死因子
UR	尿中排泄率
URAT	尿酸トランスポーター
XO	キサンチンオキシダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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。

アビガン®錠 200mg(一般名：ファビピラビル)は、富士フィルム富山化学株式会社(旧：富山化学工業株式会社)により研究・創製された低分子の経口抗ウイルス薬である。

インフルエンザは、インフルエンザウイルスにより引き起こされる流行性の急性呼吸器疾患である。ウイルスの抗原性が毎年少しずつ変化することに加え、時に大きな変異を起こして世界的な大流行(パンデミック)を引き起こすことが知られている。そのため、新型インフルエンザウイルスによるパンデミックの発生や既存薬に耐性を示すインフルエンザウイルスの出現が懸念され、新規作用機序を有する新たな抗インフルエンザウイルス薬の開発が望まれていた。

ファビピラビルは既存の抗インフルエンザウイルス薬と異なる作用機序を有しており、細胞内酵素により代謝されて生成したリボシル三リン酸体(以下、ファビピラビル RTP)がインフルエンザウイルスの遺伝子複製酵素であるRNAポリメラーゼ(RNA依存性RNAポリメラーゼ)を選択的に阻害し、抗インフルエンザウイルス活性を示す。このような特徴を踏まえ、高病原性鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)を含むA型及びB型インフルエンザウイルス感染症に対する治療薬として開発を進めた。

ファビピラビルは、非臨床試験において鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)及びA(H7N9)等に対する抗ウイルス作用が確認されている。最近のインフルエンザを取り巻く状況に鑑みると、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して、既承認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ウイルスであり、ファビピラビルの有効性が期待できる可能性のある場合に、ファビピラビルを使用可能な状態にしておくことは意義があると判断され、2014年3月に、「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症(ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)」の効能・効果で、販売名「アビガン®錠 200mg」として製造販売承認を取得した。なお、本剤は、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。

一方、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は、2009年に中国で初めて発見された新興のウイルス性出血熱で、ブニヤウイルス目フェヌイウイルス科バンダウイルス属に分類される新種のダビエバンダウイルス(SFTSV)の感染によって引き起こされる^{1,2)}。SFTSは、通常は感染後7~14日間(平均9日間)の潜伏期間を経て発症する³⁾。一般に発熱期では、発熱、消化器症状、全身倦怠感などの症状や、血液検査では血小板減少、白血球減少、AST、ALT及びLDHなどの上昇がみられる。病態の進行に伴い、出血症状、神経症状⁴⁾を呈し、重症患者の多くは播種性血管内凝固症候群、血球貪食症候群、腎機能障害を含む多臓器不全を併発して2週間以内に死に至るとされている^{3,5,6)}。

日本では2013年にSFTSが4類感染症に指定され⁷⁾、SFTS患者を診た医師は最寄りの保健所長を経由して都道府県知事への届出が義務付けられている。SFTS患者の致死率は国立感染症研究所(NIID)の報告では27~31%^{8,9)}と、SFTSは国内の感染症としては極めて致死率が高いことがわかっている。これまでSFTS患者に対して、抗ウイルス薬のリバビリン、副腎皮質ステロイド製剤、免疫グロブリン製剤、血漿交換・回復期血漿など、様々な治療法が試みられてきた。しかし、現在、国内でSFTSの効能・効果を持つ薬剤はなく、治療は対症療法が基本であることから、新たな治療薬開発は喫緊の課題となっている。

I. 概要に関する項目

ファビピラビルは非臨床試験において SFTSV の臨床分離株に対し抗ウイルス活性を認めたこと、1 型インターフェロン受容体欠損 (IFNAR^{-/-}) C57BL/6 雄性マウスを用いた SFTSV 感染致死モデルで、感染当日から投与を開始した場合だけでなく、感染後 5 日目から投与を開始してもプラセボと比べて有意な死亡抑制効果がみられたことから、SFTS に対するファビピラビルの臨床使用は妥当と考えられ、2016 年より SFTS 患者を対象とした医師主導臨床研究が開始された。この臨床研究において有効な治療法の開発に繋がる知見が得られたことから、当社は SFTS 患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験 (JP321 試験) を 2018 年から開始した。2021 年、ファビピラビルの有効性を示唆する医師主導臨床研究の結果及びファビピラビルが SFTS 患者の致死率を低下させる中国の臨床研究の結果が相次いで文献として公表された^{10, 11, 12)}。これらの報告を受け、各関連学会や SFTS 医療従事者有志から、SFTS に対するファビピラビルの早期臨床使用に関する要望書が厚生労働省に提出されたことも踏まえ、「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」に係る効能・効果、用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請を行い、2024 年 6 月に承認を取得した。なお、本剤は 2023 年 2 月に希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2023 年 6 月 22 日付で指定された。

海外では、タイにおいて、2020 年 8 月に新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の適応で承認申請を行い、2020 年 10 月に承認を取得し、2020 年 12 月より販売している。また、メキシコにおいて、2021 年 1 月に新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症及び SARS-CoV-2 による感染症の適応で承認申請を行い、2021 年 9 月に承認を取得し、2023 年 4 月より販売している。さらに、インドネシアにおいて、2023 年 8 月に新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症及び SARS-CoV-2 による感染症の適応で承認申請を行い、2024 年 10 月に販売承認を取得し、2024 年 12 月より販売している。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) インフルエンザウイルス及び SFTSV の RNA ポリメラーゼを選択的に阻害する。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者^{*1}を対象とした海外第 I/II 相試験 (用量設定試験 US213 試験) において、1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回の経口投与^{*2}により、インフルエンザ主要症状の罹病期間^{*3}をプラセボ群に比べ有意に短縮した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
^{*1}: 本剤の承認効能又は効果は、「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。)」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」
^{*2}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」
^{*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。
- (3) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者に、1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回の経口投与により、主たる有効性解析集団である mITTE [治験に組み入れられ、症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) にファビピラビルを 1 回以上投与された SFTS 患者による集団] での投与開始後 28 日目までの累積致死率は 15.8%であった (感染症発生動向調査の 2015 年 1 月～2017 年 9 月までの累積致死率は 12.5%)。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 薬剤耐性を含む季節性インフルエンザウイルス (A、B 又は C 型) 及び高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) を含む幅広い型のウイルスに対して抗ウイルス活性を有する (*in vitro*)。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (5) 幅広い遺伝子型の SFTSV に対して抗ウイルス活性を示す (*in vitro*)。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (6) インフルエンザウイルス及び SFTSV に対する本剤の耐性ウイルスは選択されにくい。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (7) 重大な副作用として異常行動、ショック、アナフィラキシー、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、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)、急性腎障害、白血球減少、好中球減少、血小板減少、痙攣、精神神経症状 (意識障害、譫妄、幻覚、妄想等)、出血性大腸炎が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	<p>医療従事者向け資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アビガン[®]錠服用に関する同意書（新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症） ・アビガン[®]錠の服薬指導にあたって（新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症） ・医療従事者の皆様へ（インフルエンザの患者さんへの注意喚起）（新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症） ・アビガン[®]錠服用に関する同意書（重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症） ・アビガン[®]錠を適正にご使用いただくために（重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症） <p>（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）</p> <p>患者向け資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アビガン[®]錠を服用される患者さんへ（新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症） ・インフルエンザの患者さん・ご家族・周囲の方々へ（新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症） ・アビガン[®]錠の服用を終了した女性の患者さんにご家族のみなさまへ（重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症） <p>（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）</p>
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

〈効能共通〉

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。
2. 本剤が承認されている効能又は効果（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にあっては、当該感染症への対策に使用すると厚生労働大臣が判断した場合に限る。）においてのみ使用されるよう、厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

3. 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。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

4. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
5. 本剤の重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症に対する使用に関する十分な知識・経験を持つ医師によってのみ処方・使用されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

（解説）

2011年申請時資料では、本剤の季節性のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は未だ検証されたとはいえ、米国において臨床での有効性が示唆された段階に過ぎないと判断された。一方、本剤は既承認の抗インフルエンザウイルス薬と異なる作用機序を有しており、非臨床での検討のみではあるものの、鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)及びA(H7N9)等に対する抗ウイルス作用が期待できることから、最近のインフルエンザを取り巻く現状をふまえると、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して、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であり、本剤の有効性が期待できる可能性のある場合に、本剤を使用可能な状況にしておくことは意義があると判断された。

また、2023年申請時資料では、国内第Ⅲ相試験（JP321試験）における検討例数は限られるため推定精度は低く、試験成績のみから重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症に対する本剤の有効性が示されたと判断することは困難であるものの、総合的に評価し、希少かつ重篤な疾患で治療法が存在しない状況において本剤を使用可能とすることは一定の意義があると判断された。

したがって、本剤の承認においては、本剤の投与対象を限定し、本剤が承認されている効能又は効果においてのみ使用されるよう、厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施するとともに、本剤の使用実態下における有効性及び安全性に関するデータを収集することとし、本剤は催奇形性等のリスクを有することを踏まえ、上記の承認条件が付与された。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）は下記URLにて公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

I. 概要に関する項目

(2) 流通・使用上の制限事項

1. 施設の限定

- ① 本剤の安全対策及び適正使用に関する e-learning を受講した医師（事前登録医）が在籍している医療機関である。
- ② 本剤を入院管理下で投与できる。
- ③ 製造販売業者が依頼する以下の安全対策に協力可能である。
 - ・本剤納入後は、医療機関毎の手順に従い、厳重に保管できる。
 - ・製造販売業者に投与予定患者の発生を連絡できる。
 - ・適正使用管理報告フォームを利用し、投与患者の選択の確認結果や患者毎の使用状況および使用錠数等を製造販売業者に報告できる（使用実績報告の実施）。
 - ・医療機関内で本剤を保管している場合に、年1回の頻度で医療機関内の在庫数を報告できる（在庫数報告の実施）。

2. 医師の処方に関する制限

本剤は、事前登録医のみ処方が可能である（事前登録医以外は本剤の処方不可）。

製造販売業者が依頼する安全対策の説明及び適正使用に関する資料（「アビガン[®]錠を適正にご使用いただくために」、「アビガン[®]錠に関する同意説明文書〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉」（「アビガン[®]錠を服用する際の事前チェックリスト」を含む）、「アビガン[®]錠の服用を終了した女性の患者さんご家族のみなさまへ」）の説明（e-learning）を受講した医師を事前登録医とし、事前登録医が在籍する医療機関に本剤を納入する。

3. 流通に関する制限

以下の要件を満たす医療機関に納品可能とし、本剤の適正使用を担保する。

- ・製造販売業者により施設要件が確認されている。

4. 患者管理

入院管理下で投与を行う。

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項														
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】												
<ul style="list-style-type: none"> ・催奇形性 ・血中尿酸増加による痛風発作 ・劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 	<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・肺炎 ・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) ・急性腎障害 ・白血球減少、好中球減少、血小板減少 ・精神神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) ・出血性大腸炎 	該当なし												
有効性に関する検討事項														
<ul style="list-style-type: none"> ・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) 患者での有効性 ・重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者での有効性 														
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動												
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> <tr> <td>通常 医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行) </td> </tr> <tr> <td>追加 医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・一般使用成績調査 (全例調査) - 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症 - ・市販直後調査 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・一般使用成績調査 (全例調査) - 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症 - ・製造販売後臨床試験 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) </td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画	通常 医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行) 	追加 医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・一般使用成績調査 (全例調査) - 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症 - ・市販直後調査 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) 	有効性に関する調査・試験の計画	<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・一般使用成績調査 (全例調査) - 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症 - ・製造販売後臨床試験 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) 	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> <tr> <td>通常 リスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 </td> </tr> <tr> <td>追加 リスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・医療従事者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・患者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・患者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・市販直後調査 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) による情報提供 ・適正使用管理 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) ・医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) ・患者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) </td> </tr> </table>	リスク最小化計画	通常 リスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 	追加 リスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・医療従事者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・患者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・患者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・市販直後調査 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) による情報提供 ・適正使用管理 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) ・医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) ・患者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症)
医薬品安全性監視計画														
通常 医薬品安全性監視活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行) 														
追加 医薬品安全性監視活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・一般使用成績調査 (全例調査) - 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症 - ・市販直後調査 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) 														
有効性に関する調査・試験の計画														
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・一般使用成績調査 (全例調査) - 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症 - ・製造販売後臨床試験 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) 														
リスク最小化計画														
通常 リスク最小化活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 														
追加 リスク最小化活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・医療従事者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・患者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・患者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) ・市販直後調査 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) による情報提供 ・適正使用管理 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) ・医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) ・患者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) 														

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アビガン®錠 200mg

(2) 洋名

AVIGAN® Tablets 200mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ファビピラビル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

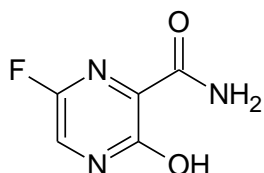
Favipiravir (JAN)

Favipiravir (INN)

(3) ステム (stem)

-vir (抗ウイルス剤)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₅H₄FN₃O₂

分子量 : 157.10

5. 化学名 (命名法) 又は本質

6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号 : T-705

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末

(2) 溶解性

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。

ファビピラビルの各種溶媒に対する溶解性 (20°C±5°C)

溶媒	本品 1 g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性の表現
アセトニトリル	35.6	やや溶けにくい
メタノール	51.8	やや溶けにくい
水	333.7	溶けにくい
エタノール (99.5)	126.6	溶けにくい

(3) 吸湿性

25°Cにおいて相対湿度 51～93%の条件下では吸湿性を認めなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：187～193°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.1 (水酸基)

(6) 分配係数

ファビピラビルの各種 pH における分配比 (1-オクタノール層/水層)

pH	分配比	pH	分配比
2.1	1.3336	6.7	0.0486
3.1	1.3225	7.3	0.0159
4.2	1.2230	8.5	0.0020
4.9	0.8451	9.1	0.0012
5.3	0.4975	11.1	0.0009
6.0	0.1499	12.9	0.0009

(7) その他の主な示性値

pH：ファビピラビルの水溶液 (濃度：約 2 mg/mL、25°C) の pH は 3.6 であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C 65%RH	ポリエチレン袋 (二重) /ファイバードラム	60 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C 75%RH	ポリエチレン袋 (二重) /ファイバードラム	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	熱	60°C	ガラス瓶 (密閉)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C 85%RH	ガラス製シャーレ (開放)	3 ヶ月	変化なし
	光	25°C 60%RH D ₆₅ ランプ (2000 lx)	無色ガラス製シャーレ (開放) ^{a)}	240 万 lx・hr	性状が淡黄色からうすい黄褐色へと変化し (規格外)、類縁物質の総量が約 0.2%増加したが、その他の試験項目は変化なし

a) ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー

試験項目：性状 (色及び形状)、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトル)、融点、純度試験 (類縁物質)、水分、定量法、熱分析、粉末 X 線回折

3. 有効成分の確認試験法、定量法

1) 確認試験法

- a) 紫外可視吸光度測定法 (0.1 mol/L 塩酸試液溶液)：吸収極大波長 224~228 nm、320~324 nm、363~367 nm
- b) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

2) 定量法

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形・大きさ
アピガン®錠 200mg	淡黄色のフィルムコーティング錠	 直径：約 8.7 mm 厚さ：約 4.3 mm 重さ：約 263 mg

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

硬度：約 140N

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にファビピラビルを 200 mg 含有する。

2) 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、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

<2023 年製造販売承認申請時実施>

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C 65%RH	PTP/アルミ袋 ^{a)}	120 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C 75%RH	PTP/アルミ袋 ^{a)}	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	熱	60°C ガラス製 シャーレ開放 (無包装)	3 ヶ月	変化なし	
	湿度	25°C 85%RH	PTP/アルミ袋 ^{a)}	6 ヶ月	変化なし
			PTP		水分が約 4%増加し、硬度が約 60N 減少したが、その他の試験項目は変化なし
			ガラス製 シャーレ開放 (無包装)		水分が約 4%増加し、硬度が約 70N 減少したが、その他の試験項目は変化なし
		40°C 75%RH	PTP	6 ヶ月	類縁物質の総量が約 0.2%、水分が約 3%増加し、硬度が約 35N 減少したが、その他の試験項目は変化なし
			ガラス製 シャーレ開放 (無包装)		類縁物質の総量が約 0.1%、水分が約 3%増加し、硬度が約 35N 減少したが、その他の試験項目は変化なし
	光	25°C 60%RH D ₆₅ ランプ (2000 lx)	PTP/アルミ袋 ^{a)}	240 万 lx・hr	変化なし
			PTP		水分が約 1%増加し、硬度が約 20N 減少、色差は約 3 を示したが、その他の試験項目は変化なし
無色ガラス製 シャーレ ^{b)} (無包装)			性状が淡黄色から微黄色へと変化 (規格外) し、水分が約 1%増加、硬度が約 20N 減少、色差は約 7 を示したが、その他の試験項目は変化なし		

a) PTP1 シートにアピガン[®]錠 200mg を 10 錠充填し、この PTP シート 10 枚をアルミ袋に充填した。

b) ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー

試験項目：性状 (色及び形状)、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル)、溶出性、定量法、純度試験 (類縁物質)、色差、水分、硬度、含量均一性

<2023 年製造販売承認申請後実施>

長期保存試験結果 (25°C60%RH : PTP)

試験項目	規格 (評価基準)	保存期間			
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠である	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	淡黄色のフィルムコーティング錠であった
溶出性	本品の 30 分間の Q 値は 80% である	平均値 : 99% 最小値 : 96% 最大値 : 102%	平均値 : 97% 最小値 : 96% 最大値 : 100%	平均値 : 99% 最小値 : 97% 最大値 : 100%	平均値 : 98% 最小値 : 96% 最大値 : 99%
定量法	表示量の 95.0~105.0%	98.9%	98.5%	99.8%	99.4%
純度試験 (類縁物質)	参考情報	T-705B2 : <0.05%	T-705B2 : <0.05%	T-705B2 : <0.05%	T-705B2 : <0.05%
		T-705B3 : N.D.	T-705B3 : N.D.	T-705B3 : N.D.	T-705B3 : N.D.
		個々の類縁物質 (最大) : <0.05%	個々の類縁物質 (最大) : <0.05%	個々の類縁物質 (最大) : 0.05%	個々の類縁物質 (最大) : 0.05%
		類縁物質の総量 : 0.08%	類縁物質の総量 : 0.11%	類縁物質の総量 : 0.11%	類縁物質の総量 : 0.13%
水分	参考情報	0.9%	2.7%	2.8%	2.7%

N.D. : 0.01% (検出限界) 未満

<0.05% : 0.01%以上 0.05% (定量限界) 未満

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50 rpm、30 分間

試験液：pH 4.5 緩衝液

規格値：30 分間の Q 値は 80%

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

誤服用防止の点から PTP シート裏面に（「妊娠回避」「共有・譲渡厳禁」）と印刷している。



(2) 包装

90 錠 [10 錠 (PTP) × 9]

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル・アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレン・ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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. 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。）
- 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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。[8.3 参照]

〈効能共通〉

5.3 小児等に対する投与経験はない。[9.7 参照]

(解説)

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

5.1 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、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。

また、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く、電子添文中の副作用、臨床成績等の情報は、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。

5.2 本剤には細菌に対する抗菌活性はなく、細菌感染症には効果がない。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。

〈効能共通〉

5.3 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性が確立していないことから設定した。（「VIII. 6. (7) 小児等」の項参照）

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与する。総投与期間は10日間とすること。

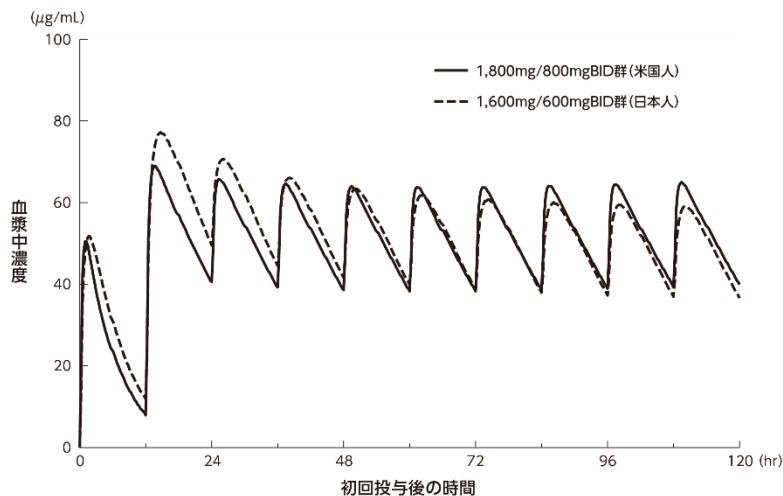
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

承認用法及び用量試験 (JP119 試験)¹³⁾におけるファビピラビルの平均血漿中濃度は、1日目初回、1日目2回目、3日目1回目及び6日目投与時のピーク値の平均は57.51~66.58 µg/mLで、ほぼ一定であった。C_{min}の平均は、1日目初回投与後に12.79 µg/mL、1日目2回目投与後に52.63 µg/mLで、1日目2回目投与以降は継続して30 µg/mL以上と、用量設定試験 (US213 試験)¹⁴⁾のインフルエンザ主要症状罹病期間でプラセボに対して有意差を示した集団の2日目のC_{min}である20 µg/mLを超えていた。

日本の健康成人に1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から5日目は600 mgを1日2回投与 (1600 mg/600 mg BID) 及び米国の健康成人に1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から5日目は800 mgを1日2回投与 (1800 mg/800 mg BID) 時のファビピラビルの血漿中濃度推移シミュレーションはほぼ一致し、日本及び米国の健康成人でファビピラビルのC_{max}、C_{min}及び1日AUCはそれぞれ類似した。

ファビピラビルの推定血漿中濃度推移



1800 mg/800 mg BID 群：1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から5日目は800 mgを1日2回

1600 mg/600 mg BID 群：1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から5日目は600 mgを1日2回

1800 mg/800 mg BID 群は、追加高用量反復試験 (US103c 試験) における1600 mg/800 mg BID 群及び1800 mg/600 mg BID 群の被験者血漿中濃度推移の推定結果を用いた米国人血漿中濃度推移のシミュレーション。

1600 mg/600 mg BID 群は、承認用法・用量試験 (JP119 試験) における被験者血漿中濃度推移の推定結果を用いた日本人血漿中濃度推移のシミュレーション。

V. 治療に関する項目

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

ファビピラビルを1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から10日目は800 mgを1日2回投与(1800/800 mg BID)したSFTS臨床第III相試験(JP321試験)¹⁵⁾及び医師主導臨床研究の致死率を国内疫学研究データと比較した結果並びにJP321試験とJP322観察研究とのPSマッチングの結果から、ファビピラビル投与は一貫してファビピラビル非投与よりSFTS患者の致死率を低減させる効果が認められた。また、投与10日目までにSFTSVゲノム量が1250 copies/mL未満まで低下した生存患者の割合は、JP321試験のmITTで95.0%(19/20名)、医師主導臨床研究で94.7%(18/19名)と、10日間投与によりほとんどのSFTS患者でSFTSVゲノムの消失を確認できた。そのため、ファビピラビルのSFTS患者に対する推奨用法・用量は「通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から10日目は1回800 mgを1日2回経口投与する。総投与期間は10日間とすること。」とした。

日本人SFTS患者にファビピラビルを1800/800 mg BID投与した時のヒト血清蛋白結合率約54%を考慮したファビピラビルの血漿蛋白非結合形の定常状態時のC_{min}最小値は6.40 µg/mLであり、NIIDが保有するSFTSV臨床分離株10株に対するファビピラビルのIC₉₀(2.33~6.08 µg/mL)をすべて上回った。また、ファビピラビルの血漿蛋白非結合形の濃度推移は、10パーセント点も含めて投与開始後早期からSFTSV臨床分離株のIC₉₀を上回った。更に、IFNAR^{-/-}C57BL/6雄性マウスを用いたSFTSV感染モデルにファビピラビルを200 mg/kg/日で投与した場合、感染後4日目から投与を開始しても全例生存した。この時のファビピラビルの血漿蛋白非結合形のAUCは、Crlj:CD1(ICR)雄性マウスのAUCから667 µg·hr/mLと推定され、日本人SFTS患者にファビピラビルを1800/800 mg BID投与した時の血漿蛋白非結合形の1日AUCの平均(816 µg·hr/mL)はこれを上回った。よって、非臨床の*in vitro*及び*in vivo*データと比較した場合でも、日本人SFTS患者に1800/800 mg BID投与した場合のファビピラビル濃度は十分な有効域に達していることから、ヒトに対するこの用法・用量はSFTSに対する投与量として妥当であると判断した。(「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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。[16.1.1、17.1.1参照]

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

7.3 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の症状の発現後速やかに投与を開始すること。

(解説)

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

7.1 臨床試験において、インフルエンザ様症状の発現後48時間以上を経過してからの投与による有効性は検討されていない。

7.2 インフルエンザウイルス感染症に対する承認用法及び用量での臨床試験は実施していない。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承認用法及び用量は、プラセボ対照第I/II相試験の成績及び国内外の薬物動態データに基づき設定した。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

7.3 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の感染早期に本剤を投与することにより、SFTSウイルスの増殖を抑制し、臓器不全への進行を防ぐことが重要と考えられるため、症状の発現後速やかに投与を開始すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症)

Phase	試験名 (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	症例数	概要	試験デザイン
第Ⅰ相	単回投与試験 (JP101 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		◎	◎	48	単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討	プラセボ対照 二重盲検
	予備的食事の影響試験 (JP102 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		◎	◎	12	薬物動態に及ぼす食事の影響を検討	ランダム化 クロスオーバー
	反復投与試験 (JP103 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		◎	◎	24	7日間反復経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	高齢者単回投与試験 (JP104 試験)	国内健康高齢者 男女 (65 歳以上)		◎	◎	16	健康高齢者を対象に単回経口投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を検討	プラセボ対照 二重盲検
	追加反復投与試験 (JP106 試験)	国内健康成人 男性 (45~64 歳)		◎	◎	16	5日間反復経口投与し、精巢に及ぼす影響をはじめとした安全性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	高齢者反復投与試験 (JP107 試験)	国内健康高齢者 男女 (65 歳以上)		◎	◎	16	健康高齢者を対象に 5日間反復経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	テオフィリン併用試験 (JP108 試験)	国内健康成人 男性 (45~64 歳)		◎	◎	10	テオフィリンを併用した場合の薬物動態から、薬物相互作用、併用時の安全性及び忍容性を検討	オープンラベル 上乗せ
	オセルタミビル併用試験 (JP109 試験)	国内健康成人 男性 (45~64 歳)		◎	◎	10	オセルタミビルリン酸塩併用時及び単独投与時のそれぞれの薬物動態を比較して、薬物相互作用、併用時の安全性及び忍容性を検討	オープンラベル 上乗せ
	生物学的同等性試験 (JP110 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		◎	◎	24	100 mg 錠と新たに開発した 200 mg 錠の生物学的同等性を検討	ランダム化 クロスオーバー
	高用量反復投与試験 (JP111 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		◎	◎	16	臨床推定用法及び用量候補と考える投与量をそれぞれ 7 日目朝まで継続して投与し、その安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	食事の影響試験 (JP114 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		◎	◎	16	薬効に及ぼす食事の影響を検討	ランダム化 クロスオーバー
	QT 評価試験 (JP115 試験)	国内健康成人 男女 (20~39 歳)		◎	◎	12 56	2000 mg 及び 2400 mg の忍容性、安全性及び薬物動態を検討 (パート A) 1200 mg 及びそれを超える用量を空腹時単回経口投与して、QT/QTc 間隔に及ぼす影響をクロスオーバーデザインによってプラセボと比較 (パート B)	単盲検 (パート A) ランダム化 クロスオーバー (パート B)
	ヒドララジン併用試験 (JP116 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		○	○	14	ヒドララジンを併用した場合の薬物動態、薬物相互作用、併用時の安全性及び忍容性を検討	ランダム化 クロスオーバー オープンラベル

V. 治療に関する項目

Phase	試験名 (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	症例数	概要	試験デザイン
第1相	ピラジナミド併用試験 (JP117 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		○	○	14	ピラジナミド併用時及び単独投与時の血中尿酸値に及ぼす影響と、併用時の薬物動態及び安全性を検討	オープンラベル 上乘せ
	追加高用量反復投与試験 (JP118 試験)	国内健康成人 男性 (20~39 歳)		○	○	32	高用量を 6 日間反復経口投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を検討	プラセボ対照 二重盲検
	精巣安全性試験 (US105 試験)	米国健康成人 男性 (19~45 歳)		◎	◎	116	精巣への安全性に関して、精子濃度を主要評価項目として検証。また、その他の安全性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	単回低用量試験 (US101 試験)	米国健康成人 男女 (19~39 歳)		○	○	32	30 mg から 400 mg までの単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	単回高用量試験 (US102 試験)	米国健康成人 男女 (19~64 歳)		○	○	16	600 mg 及び 1200 mg 単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	反復試験 (US103 試験)	米国健康成人 男女 (20~64 歳)		○	○	16	5 日間反復経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	高用量反復試験 (US103b 試験)	米国健康成人 男女 (20~64 歳) 及び 米国健康高齢者 男女 (65~80 歳)		○	○	32	高用量を 5 日間反復経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	追加高用量反復試験 (US103c 試験)	米国健康成人 男女 (19~39 歳)		○	○	16	高用量を 5 日間反復経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 二重盲検
	アセトアミノフェン 併用試験 (US106 試験)	米国健康成人 男女 (19~50 歳)		○	○	28	アセトアミノフェン単独投与時及び併用時の薬物動態を比較し、薬物相互作用、併用時の安全性及び忍容性を検討	オープンラベル 上乘せ
	精液移行性試験 (US107 試験)	米国健康成人 男性 (19~45 歳)		○	○	20	5 日間反復経口投与時の精液移行性、安全性、忍容性及び血漿中薬物動態を検討	オープンラベル
	ラロキシフェン併用試験 (US108 試験)	米国閉経後 健康成人女性 (75 歳以下)		○	○	18	ラロキシフェンを併用した場合の薬物動態から薬物相互作用、併用時の安全性、忍容性及び併用時のラロキシフェン曝露量の適切性を検討	オープンラベル上 乗せ
	肝機能障害患者比較試験 (US109 試験)	米国健康成人 男女 (40~66 歳) 及び 肝機能障害患者 男女 (40~66 歳)		○	○	36	健康成人及び肝機能障害患者において反復経口投与又は単回投与時のファビピラビル曝露量、薬物動態を比較し、安全性及び忍容性を検討	オープンラベル 並行群間
	経口避妊薬併用試験 (US110 試験)	米国閉経前 健康成人女性 (19~45 歳)		○	○	26	経口避妊薬を併用した場合の経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響、併用時の安全性及び忍容性を検討	オープンラベル 上乘せ

V. 治療に関する項目

Phase	試験名 (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	症例数	概要	試験デザイン
第Ⅰ相	レバグリニド併用試験 (US111 試験)	米国健康成人 男女 (19～55 歳)		○	○	18	レバグリニド単独投与時及び併用時の薬物動態を比較し、薬物相互作用、併用時の安全性、忍容性及び併用時のファビピラビル曝露量の適切性を検討	オープンラベル上乗せ
第Ⅳ相	用量設定試験 (US213 試験)	PartA:米国健康成人 男女 (30～60 歳) PartB:米国 インフルエンザ患者 (18～80 歳)	○	○	○	566	2つの用法用量で5日間反復経口投与し、有効性、ウイルス学的効果及び安全性を評価	プラセボ対照 二重盲検
第Ⅱ相	用量設定試験 (US204 試験)	米国 インフルエンザ 患者 (20～80 歳)	○	○	○	530	インフルエンザウイルス感染症治療における用量反応性の検討	プラセボ対照 二重盲検
	用量反応性試験 (JP205 試験)	国内季節性 インフルエンザ 患者 (45～64 歳)	◎	◎		160	インフルエンザウイルス感染症治療における用量反応性の検討	二重盲検 (対照:オセルタミビルリン酸塩)
第Ⅲ相	患者薬物動態試験 (JP313 試験)	国内 インフルエンザ患者 (20～74 歳)	◎	◎	◎	16	反復経口投与し、薬物動態及び安全性を評価。必要に応じて比較試験に反映	オープンラベル
	比較試験 (312 試験)	インフルエンザ患者 (20～74 歳) (国際共同試験：日本、 韓国、台湾)	◎	◎		762	5日間反復経口投与し、オセルタミビルリン酸塩に対する非劣性を検証	二重盲検 (対照:オセルタミビルリン酸塩)
	比較試験 (US316 試験*)	海外 インフルエンザ患者 (18～80 歳)	○	○		855	5日間反復経口投与し、有効性及び安全性を検討	プラセボ対照 二重盲検
	比較試験 (US317 試験*)	海外 インフルエンザ患者 (18～80 歳)	○	○		1144	5日間反復経口投与し、有効性及び安全性を検討	プラセボ対照 二重盲検

◎：評価資料、○：参考資料、*：承認条件変更時提出資料

製造販売承認 (2014 年 3 月 24 日承認) 後に、国内承認用法及び用量投与時の製造販売後臨床試験 (JP119 試験) を実施した。

Phase	試験名 (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	症例数	概要	試験デザイン
第Ⅳ相	承認用法・用量試験 (JP119 試験*)	国内健康成人 男性 (20～39 歳)		○	○	10	6日間反復経口投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を検討	プラセボ対照 二重盲検

○：参考資料、*：承認条件変更時提出資料

V. 治療に関する項目

本剤の各臨床試験における用法及び用量の一覧

Phase	試験名 (試験番号)	用法及び用量*	投与期間
第Ⅰ相	単回投与試験 (JP101 試験)	30 mg, 90 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1600 mg 又はプラセボ	単回
	予備的食事の 影響試験 (JP102 試験)	400 mg	単回×2 (クロスオーバー)
	反復投与試験 (JP103 試験)	グループ1：1日目400 mg 2回、2～7日目400 mg 3回、8日目400 mg 1回又はプラセボ グループ2：1～2日目400 mg 3回、3～7日目400 mg 1回又はプラセボ グループ3：1～2日目600 mg 2回、3～7日目600 mg 1回又はプラセボ	7日間 (グループ1では 延べ8日間)
	高齢者単回 投与試験 (JP104 試験)	グループ1：400 mg 又はプラセボ グループ2：800 mg 又はプラセボ	単回
	追加反復投与試験 (JP106 試験)	グループ1：1日目600 mg 2回、2～5日目600 mg 1回又はプラセボ グループ2：1～4日目400 mg 2回、5日目400 mg 1回又はプラセボ	5日間
	高齢者反復 投与試験 (JP107 試験)	グループ1：1日目600 mg 2回、2～5日目600 mg 1回又はプラセボ グループ2：1～4日目400 mg 2回、5日目400 mg 1回又はプラセボ	5日間
	テオフィリン 併用試験 (JP108 試験)	ファビピラビル：6日目600 mg 2回、7～10日目600 mg 1回、24日目600 mg 2回、 25日目600 mg 1回 テオフィリン：1～9日目200 mg 2回、10日目200 mg 1回	ファビピラビル 5日間+2日間 テオフィリン 10日間
	オセルタミビル 併用試験 (JP109 試験)	ファビピラビル：1日目、16日目600 mg 2回、2日目、17日目600 mg 1回 オセルタミビルリン酸塩：12～16日目75 mg 2回、17日目75 mg 1回	ファビピラビル 2日間+2日間 オセルタミビル リン酸塩 6日間
	生物学的 同等性試験 (JP110 試験)	400 mg	単回×2 (クロスオーバー)
	高用量反復 投与試験 (JP111 試験)	グループ1：1日目1200 mg, 400 mg、2～6日目400 mg 2回、7日目400 mg 1回又は プラセボ グループ2：1日目1200 mg, 600 mg、2～6日目600 mg 2回、7日目600 mg 1回又は プラセボ	7日間
	食事の影響試験 (JP114 試験)	1200 mg	単回×2 (クロスオーバー)
	QT 評価試験 (JP115 試験)	パートA グループA-1：2000 mg グループA-2：2400 mg	単回
		パートB ファビピラビル：1200 mg, 2400 mg 又はプラセボ モキシフロキサシン塩酸塩：400 mg	単回×4 (クロスオーバー)
ヒドララジン 併用試験 (JP116 試験)	グループA： ファビピラビル：3日目1200 mg, 400 mg、4～6日目400 mg 2回、 7日目400 mg 1回、21日目1200 mg, 400 mg、22～24日目400 mg 2回、25日目400 mg 1回 ヒドララジン：1, 3, 7日目5 mg 1回 グループB： ファビピラビル：3日目1200 mg, 400 mg、4～6日目400 mg 2回、 7日目400 mg 1回、21日目1200 mg, 400 mg、22～24日目400 mg 2回、25日目400 mg 1回 ヒドララジン：1, 21, 25日目5 mg 1回	ファビピラビル 10日間 ヒドララジン 3日間 (クロスオーバー)	

*：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」又は「1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から10日目は1回800 mgを1日2回経口投与」

V. 治療に関する項目

Phase	試験名 (試験番号)	用法及び用量*	投与期間
第1相	ピラジナミド 併用試験 (JP117 試験)	ファビピラビル：11日目 1200 mg, 400 mg、12～14日目 400 mg 2回、 15日目 400 mg 1回 ピラジナミド：1日目～15日目 1.5 g 1回	ファビピラビル 5日間 ピラジナミド 15日間
	追加高用量反復 投与試験 (JP118 試験)	グループ1：BID群 コホート1：1日目1600 mg 2回、2～5日目400 mg 2回、6日目400 mg 1回 コホート2：1日目1200 mg 2回、2～5日目600 mg 2回、6日目600 mg 1回 グループ2：TID群 コホート3：1日目1600 mg 1回、400 mg 2回、2～5日目400 mg 3回、 6日目400 mg 1回 コホート4：1日目2000 mg 1回、400 mg 2回、2～5日目400 mg 3回、 6日目400 mg 1回	6日間
	精巣安全性試験 (US105 試験)	1日目 1200 mg 2回、2～5日目 800 mg 2回又はプラセボ	5日間
	単回低用量試験 (US101 試験)	30 mg, 90 mg, 200 mg, 400 mg又はプラセボ	単回
	単回高用量試験 (US102 試験)	600 mg, 1200 mg 又はプラセボ	単回
	反復試験 (US103 試験)	グループ1：1～2日目600 mg 2回、3～5日目600 mg 1回又はプラセボ グループ2：1～2日目800 mg 2回、3～5日目800 mg 1回又はプラセボ	5日間
	高用量反復試験 (US103b 試験)	グループ1 (健康成人)：1日目1200 mg 2回、2～5日目600 mg 2回又はプラセボ グループ2 (健康高齢者)：1日目1200 mg 2回、2～5日目600 mg 2回又はプラセボ グループ3 (健康成人)：1日目1200 mg 2回、2～5日目800 mg 2回又はプラセボ グループ4 (健康高齢者)：1日目1200 mg 2回、2～5日目800 mg 2回又はプラセボ	5日間
	追加高用量反復 試験 (US103c 試験)	グループ1：1日目1600 mg 2回、2～5日目800 mg 2回又はプラセボ グループ2：1日目1800 mg 2回、2～5日目600 mg 2回又はプラセボ	5日間
	アセトアミノ フェン併用試験 (US106 試験)	ファビピラビル：2日目1200 mg 2回、3～5日目800 mg 2回、6日目800 mg 1回 アセトアミノフェン：1～2日目 650 mg 1回、6日目 650 mg 1回	ファビピラビル 5日間 アセトアミノフェン 3日間
	精液移行性試験 (US107 試験)	1日目1200 mg 2回、2～5日目800 mg 2回	5日間
	ラロキシフェン 併用試験 (US108 試験)	ファビピラビル：1日目1200 mg 2回、2日目800 mg 2回、3日目800 mg 1回、23日目1200 mg 2回、24日目800 mg 2回、25日目800 mg 1回 ラロキシフェン：10～25日目 60 mg 1回	ファビピラビル 6日間 ラロキシフェン 16日間
	肝機能障害患者 比較試験 (US109 試験)	グループ1 (健康成人)：パート1：1日目1200 mg 2回、2～5日目800 mg 2回 パート2：1日目800 mg 2回、2～3日目400 mg 2回 グループ2 (軽度肝機能障害患者)：1日目1200 mg 2回、2～5日目800 mg 2回 グループ3 (中等度肝機能障害患者)：1日目1200 mg 2回、2～5日目800 mg 2回 グループ4 (重度肝機能障害患者)：単回投与 (800 mg) 又は1日目800 mg 2回、 2～3日目400 mg 2回	グループ1 [パート1：5日間 パート2：3日間] グループ2：5日間 グループ3：5日間 グループ4：単回又は 3日間

*：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」又は「1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から10日目は1回800 mgを1日2回経口投与」

V. 治療に関する項目

Phase	試験名 (試験番号)	用法及び用量*	投与期間
第Ⅰ相	経口避妊薬 併用試験 (US110 試験)	ファビピラビル：8日目 1200 mg 2回、9～11日目 800 mg 2回、12日目 800 mg 1回 ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤：1～12日目 1 mg/0.035 mg 1回	ファビピラビル 5日間 ノルエチンドロン/ エチニルエストラ ジオール配合剤 12日間
	レバグリニド 併用試験 (US111 試験)	ファビピラビル：9日目 1200 mg 2回、10～12日目 800 mg 2回、13日目 800 mg 1回 レバグリニド：1日目 0.5 mg 1回、13日目 0.5 mg 1回	ファビピラビル 5日間 レバグリニド 2日間
第Ⅳ相	用量設定試験 (US213 試験)	パート A Regimen 1：1日目 1200 mg 3回、2～5日目 600 mg 3回 Regimen 2：1日目 2400 mg 1回、600 mg 2回、2～5日目 600 mg 3回	5日間
		パート B BID群：1日目 1800 mg 2回、2～5日目 800 mg 2回 TID群：1日目 2400 mg 1回、600 mg 2回、2～5日目 600 mg 3回 プラセボ：1～5日目 2回	5日間
第Ⅱ相	用量設定試験 (US204 試験)	ファビピラビル高用量：1日目 1200 mg 2回、2～5日目 800 mg 2回 ファビピラビル低用量：1日目 1000 mg 2回、2～5日目 400 mg 2回 プラセボ：1～5日目 2回	5日間
	用量反応性試験 (JP205 試験)	ファビピラビル高用量：1日目 600 mg 2回、2～5日目 600 mg 1回 ファビピラビル低用量：1～2日目 400 mg 2回、3～5日目 400 mg 1回 オセルタミビルリン酸塩：1～5日目 75 mg 2回	ファビピラビル 5日間 オセルタミビル リン酸塩 5日間
第Ⅲ相	患者薬物動態試験 (JP313 試験)	1日目 1200 mg、400 mg、2～5日目 400 mg 2回	5日間
	比較試験 (312 試験)	ファビピラビル：1日目 1200 mg、400 mg、2～5日目 400 mg 2回 オセルタミビルリン酸塩：1～5日目 75 mg 2回	ファビピラビル 5日間 オセルタミビル リン酸塩 5日間
	比較試験 (US316 試験)	1日目 1800 mg 2回、2～5日目 800 mg 2回 プラセボ：1～5日目 2回	5日間
	比較試験 (US317 試験)	1日目 1800 mg 2回、2～5日目 800 mg 2回 プラセボ：1～5日目 2回	5日間

*：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」又は「1日目は1回 1800 mg を1日2回、2日目から10日目は1回 800 mg を1日2回経口投与」

製造販売承認 (2014年3月24日承認) 後に、国内承認用法及び用量投与時の製造販売後臨床試験 (JP119 試験) を実施した。

Phase	試験名 (試験番号)	用法及び用量	投与期間
第Ⅳ相	承認用法・用量 試験 (JP119 試験)	1日目 1600 mg 2回、2～5日目 600 mg 2回、6日目 600 mg 1回又はプラセボ	6日間

V. 治療に関する項目

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

評価/ 参考	試験名 (試験番号) 実施国	対象 (年齢)	用法・用量	被験者数 ^a	投与 期間
評価	22日間投与試験 (JP120試験) 日本	健康成人男子 (20~39歳)	1日目は1回1800mgを2回、2日目から21日目は1回800mgを1日2回、22日目は800mgを1回又はプラセボ	10名	22日間
	トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126試験) 日本	健康成人男子 (20~39歳)	コホート1: 1日目及び4日目にトリアゾラム0.25mgを1回、3日目に1800mgを2回、4日目に800mgを2回 コホート2: 1日目及び4日目にメトホルミン250mgを1回、3日目に1800mgを2回、4日目に800mgを2回	各コホート 12名	4日間
	SFTS臨床 第III相試験 (JP321試験) 日本	SFTS患者 (20~84歳)	1日目は1回1800mgを2回、2日目以降は1回800mgを1日2回	30名	10日間
参考	追加高用量 反復投与試験 (JP118試験) 日本	健康成人男子 (20~39歳)	BIDコホート1: 1日目は1回1600mgを2回、2日目以降は1回400mgを1日2回又はプラセボ BIDコホート2: 1日目は1回1200mgを2回、2日目以降は1回600mgを1日2回又はプラセボ TIDコホート3: 1日目は初回1600mg、2回目及び3日目は1回400mg、2日目以降は1回400mgを1日3回又はプラセボ TIDコホート4: 1日目は初回2000mg、2回目及び3日目は1回400mg、2日目以降は1回400mgを1日3回又はプラセボ	32名	6日間
	COVID-19 アダプティブ試験 (JP324試験) 日本	COVID-19患者 (20~74歳)	1日目は1回1800mgを2回、2日目以降は1回800mgを1日2回又はプラセボ	156名	14日間
	COVID-19 臨床第III相試験 (JP325試験) 日本	COVID-19患者 (20歳以上)	1日目は1回1800mgを2回、2日目以降は1回800mgを1日2回又はプラセボ	84名	10日間
	後方観察研究 (JP322観察研究) 日本	SFTS入院患 (20歳以上)	-	78名	-
	転帰調査 (JP323調査) 日本	SFTS患者 (年齢不問)	-	156名	-
	肝機能障害患者 PK試験 (US109試験) 米国	肝機能障害患者 及び健康被験者 (19~69歳)	パート1: 1日目は1回1200mgを2回、2日目以降は1回800mgを1日2回 パート2(単回投与): 800mgを1回 パート2(反復投与): 1日目は1回800mgを2回、2日目以降は1回400mgを1日2回	36名	パート1は 5日間、 パート2は 1日又は3日間
	腎機能障害患者 PK試験 (US120試験) 米国	腎機能障害患者 及び健康被験者 (18~79歳)	1200mgを1回又は 1800mgを1回	27名	1日間

^a 組み入れた被験者数

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 成人

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

① 単回投与試験 (JP101 試験)¹⁶⁾ 及び QT 評価試験 (JP115 試験、パート A)¹⁷⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 48 例を対象に、30 mg、90 mg、200 mg、400 mg、800 mg 及び 1600 mg のファビピラビル又はプラセボをランダムに割付け、空腹時単回経口投与した。また、健康成人男女 (20~39 歳) 12 例を対象とし、2000 mg 又は 2400 mg のファビピラビルを空腹時単回経口投与した。その結果、2400 mg までを単回投与した時の忍容性が確認された。

② 反復投与試験 (JP103 試験)¹⁸⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 24 例を対象に、3 つのグループで被験者 8 例を本剤 6 例、プラセボ 2 例にランダムに割付け、以下のように投与した。

	投与量・投与方法
グループ 1	1 回 400 mg を 1 日 3 回 7 日間* (1 日目は 1 日 2 回、2 日目から 7 日目は 1 日 3 回、8 日目は朝 1 日の計 21 回投与)
グループ 2	1 日目から 2 日目は 1 回 400 mg を 1 日 3 回、3 日目から 7 日目は 400 mg を 1 日 1 回* (計 11 回投与)
グループ 3	1 日目から 2 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、3 日目から 7 日目は 1 回 600 mg を 1 日 1 回* (計 9 回投与)

グループ 1 では血漿中へのファビピラビルの蓄積及び血中尿酸の増加を認めたが、グループ 2 及び 3 で投与間隔を調整して漸減投与方法に変更することで、血漿中濃度の上昇を抑えることが確認でき、血中尿酸の増加も抑制できることが示された。以上から、検討した投与方法にて忍容性が確認された。

③ 高用量反復投与試験 (JP111 試験)¹⁹⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 16 例を対象に、2 つのグループで被験者 8 例を本剤 6 例、プラセボ 2 例にランダムに割付け、以下のように投与した。

	投与量・投与方法
グループ 1	1 日目初回は 1200 mg、1 日目 2 回目は 400 mg、2 日目から 6 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回、7 日目は 400 mg を 1 回経口投与*
グループ 2	1 日目初回は 1200 mg、1 日目 2 回目は 600 mg、2 日目から 6 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、7 日目は 600 mg を 1 回経口投与*

その結果、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値においては、2 つのグループの半数以上の被験者で血中尿酸値が本剤投与 6 日目に上昇したが、投与終了 2 日後には低下傾向を示し、投与終了 7 日後にはすべての被験者で前値に回復していた。以上から、検討した投与方法にて忍容性が確認された。

④ 承認用法・用量試験 (JP119 試験)¹³⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 10 例を対象に、ファビピラビル 8 例、プラセボ 2 例にランダムに割り付け、1 日目は 1 回 1600 mg を 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、6 日目は 600 mg を 1 回、計 6 日間経口投与した*。その結果、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。血中尿酸増加が 87.5% (7/8 名、7 件) でみられたが、すべて軽度であった。

以上から、検討した投与方法にて忍容性が確認された。

⑤ QT 評価試験 (JP115 試験、パート B)¹⁷⁾

健康成人 (20~39 歳) 56 例を対象に、ファビピラビル 1200 mg 及び 2400 mg を空腹時単回投与*して、QT/QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボ及びモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg とランダム化 4 群 4 期クロスオーバーデザインによって比較した。その結果、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。ファビピラビル 2400 mg までの範囲で QT/QTc 間隔延長作用はなく、血漿中濃度に依存した変化も認められなかった。

*: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

V. 治療に関する項目

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

① 22日間投与試験（JP120試験）²⁰⁾

20歳以上39歳以下の日本人健康成人男子10名を対象に、ファビピラビル22日間反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検により検討した。ファビピラビルの用法・用量は、1日目は1回1800mgを2回、2日目から21日目は1回800mgを1日2回、22日目は800mgを1回投与とし、10名の被験者をファビピラビル8名、プラセボ2名に割り付けた。ファビピラビルの1800/800mg BIDの22日間反復投与によってファビピラビルの血漿中濃度に蓄積はみられなかった。

② 追加高用量反復投与試験（JP118試験）²¹⁾

20歳以上39歳以下の日本人及び中国人健康成人32名を対象に、ファビピラビル6日間反復経口投与時の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検により検討した。ファビピラビルの用法・用量は下記の4つとし、それぞれ8名の被験者をファビピラビル6名、プラセボ2名に割り付けた。それぞれの用法・用量でファビピラビルを投与された中国人被験者の割合は、1600/400mg BIDで2/6名、1200/600mg BIDで1/6名、1600/400mg TIDで2/6名、2000/400mg TIDで1/6名であった。

1600/400mg BID：1日目は1回1600mgを2回、2日目から5日目は1回400mgを1日2回、6日目は400mgを1回

1200/600mg BID：1日目は1回1200mgを2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回、6日目は600mgを1回

1600/400mg TID：1日目1回目は1600mg、1日目2回目、3回目は1回400mg、2日目から5日目は1回400mgを1日3回、6日目は400mgを1回

2000/400mg TID：1日目1回目は2000mg、1日目2回目、3回目は1回400mg、2日目から5日目は1回400mgを1日3回、6日目は400mgを1回

中国人被験者数は少ないものの、ファビピラビルの薬物動態パラメータは4つの用法・用量で大きく異ならなかったことから、日本人及び中国人でファビピラビルの薬物動態に大きな違いはないと考えた。

注意：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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

用量反応性試験 (JP205 試験)²²⁾

目的	インフルエンザウイルス感染症*患者を対象に、本剤高用量又は低用量を5日間反復経口投与し、主目的として治療効果に対する2用量の反応性を、オセルタミビルリン酸塩を対照として比較検討する。また、副次目的として安全性を検討する。 *: 本剤の承認効能又は効果は、「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。)」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」
試験デザイン	多施設共同、二重盲検試験 (中央登録方式、動的割付)
対象	インフルエンザウイルス感染症*患者 160 例 *: 本剤の承認効能又は効果は、「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。)」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢：45歳以上65歳未満 (同意取得時) 鼻腔又は咽頭ぬぐい液を検体として、迅速抗原キットで陽性反応を示した患者 登録時の体温 (腋下温) が 38.0°C以上の患者 咳、咽頭痛、鼻閉又は鼻漏、頭痛、倦怠感又は疲労感、筋肉痛又は関節痛、悪寒又は発汗のうち、2つ以上の症状を有する患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザによる症状 (発熱又は登録基準に示した症状のうち、いずれか1つ) が開始してから、登録時まで既に36時間以上を経過している患者 登録時から起算して4週間以内に抗インフルエンザウイルス薬 (アマンタジン塩酸塩、オセルタミビルリン酸塩又はザナミビル水和物) の投与を受けた患者 慢性呼吸器疾患 (慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核等) を基礎に有する患者 登録時に既に細菌性呼吸器感染症を併発していると疑われる患者 痛風又はその既往歴のある患者 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 等
試験方法	<p>本剤 (ファビピラビル) :</p> <p>[高用量]1日目は1回600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日1回経口投与* [低用量]1日目から2日目は1回400mgを1日2回、3日目から5日目は1回400mgを1日1回経口投与*</p> <p>オセルタミビルリン酸塩：1日目から5日目に75mgを1日2回経口投与</p> <p>*: 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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」</p>
主要評価項目	<p>発熱持続期間 (投与開始から「解熱」*までの時間)</p> <p>*: 腋下温が36.9°C以下に復してから24時間以上36.9°C以下を維持した場合</p>
結果	<p>ファビピラビルの発熱持続期間の中央値は、高用量で40.2時間、低用量で42.2時間、平均では、高用量で40.8時間、低用量で47.4時間であり、高用量と低用量では、中央値で約2時間、平均では約7時間の差を認めた。また、オセルタミビルリン酸塩との平均の差の95%信頼区間の下限値は、あらかじめ定めた閾値である-28.9時間をいずれも下回らなかった。このことから、オセルタミビルリン酸塩との発熱持続時間の一定の差の範囲の中で高用量と低用量との間の用量反応性の差を確認することができたと考えられた。しかしながら、オセルタミビルリン酸塩を使用することによって得られる効果をインフルエンザ治療の標準と考えた場合、高用量でも発熱持続期間及びインフルエンザ主要症状の罹病期間で6~7時間の遅れを認めたことから、より高い曝露量を期待できる用法及び用量の検討が必要であると考えられた。</p> <p>副作用は、低用量群で15.4% (8/52例)、高用量群で25.5% (14/55例)、オセルタミビルリン酸塩群で24.5% (13/53例) に認められた。重篤な副作用は、高用量で発現した血便排泄による入院1例であった。</p>

V. 治療に関する項目

海外第Ⅱ相試験（用量設定試験 US204 試験）²³⁾

目的	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 [*] を対象に、本剤低用量又は高用量を反復経口投与し、主目的として治療効果に対する用量反応性を、プラセボを対照として比較検討する。また、副次目的としてファビピラビル投与時の安全性及びインフルエンザウイルスの感染が確認できた患者に対するウイルス学的効果を検討する。 [*] ：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」										
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験（置換ブロック法）										
対象	インフルエンザウイルス感染症患者 [*] 530 例 [*] ：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」										
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢：20 歳以上、80 歳以下（同意取得日） 鼻咽頭ぬぐい液を検体とし、迅速抗原キットで陽性反応を示した患者又は陰性反応を示した場合でもインフルエンザが流行していると判断される地域にいる患者 組み入れ時に中等度以上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、全身倦怠感）を 2 つ以上有する患者 組み入れ時もしくは組み入れ前 6 時間以内（解熱鎮痛薬を服用している場合）の体温（舌下温）が 65 歳未満は 38.0℃以上、65 歳以上は 37.8℃以上の患者 										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザによる症状（発熱又は登録基準に示した症状のうち、いずれか 1 つ）が出始めてから、組み入れ時まで既に 36 時間以上を経過している患者 組み入れ前 4 週間以内に抗インフルエンザウイルス薬（アマンタジン塩酸塩、リマンタジン、オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物又はペラミビル）の投与又は生ワクチンの接種を受けた患者 細菌性の呼吸器感染症の合併が疑われる患者（膿性痰又は膿粘性痰の喀出あるいは胸部 X 線像での肺浸潤影） 慢性呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核等）を有する患者 痛風の既往歴又は痛風あるいは高尿酸血症の治療中の患者 妊婦、授乳婦又は 1 日目の妊娠検査で陽性を示した女性患者 等 										
試験方法	本剤（ファビピラビル）： [高用量] 1 日目は 1 回 1200 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与 [*] [低用量] 1 日目は 1 回 1000 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与 [*] プラセボ：1 日目から 5 日目に 1 日 2 回経口投与 [*] ：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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」										
主要評価項目	<p>インフルエンザ主要症状罹病期間 （治験薬投与開始後から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]及び発熱がすべて「改善」[*]するまでの時間）</p> <p>[*]：患者日誌でスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となってから 21.5 時間以上そのスコアを維持した状態。発熱については、20 歳以上 65 歳未満の患者では 38℃、65 歳以上では 37.8℃以下に復してから 21.5 時間以上その状態を維持した状態。</p> <p>インフルエンザの症状スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>程度規定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	程度規定	0	なし	1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）	2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）	3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）
スコア	程度規定										
0	なし										
1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）										
2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）										
3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）										
結果	インフルエンザ主要症状罹病期間の中央値は、高用量で 86.5 時間、低用量で 100.4 時間、プラセボで 91.9 時間であった。プラセボとの中央値の差（95%信頼区間）は、高用量で -5.4 時間（-20.8 ～ -17.7 時間）、低用量で 8.5 時間（-13.7 ～ 37.7 時間）であり、用量反応性を認めなかった。しかし、血漿中濃度を 20 µg/mL 以上維持することで、プラセボに対して有意差を示す可能性が示唆された。 副作用は、低用量群で 18.9%（25/132 例）、高用量群で 19.6%（37/189 例）、プラセボ群で 20.8%（41/197 例）に認められた。本試験において、重篤な副作用は認められなかった。										

V. 治療に関する項目

海外第 I / II 相試験（用量設定試験 US213 試験）¹⁴⁾

目的	2パート試験全体の目的は、成人でのファビピラビルの安全性及び薬物動態 (PK) を評価することである。 本試験の主たる目的は、成人 18～80 歳 (パート A : 30～65 歳、パート B : 18～80 歳) において、プラセボと比較したファビピラビルの新たな用法用量での臨床的安全性を評価すること及びファビピラビルとその M1 代謝物の PK を評価することである。 パート B では、インフルエンザと確定診断された成人患者 (18～80 歳) を対象に安全性及び PK 評価に加えてプラセボと比較したファビピラビルの新たな用法用量でのウイルス学的効果及び臨床効果の評価することを目的とした。										
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験										
対象	パート A : 健康成人 16 例 パート B : インフルエンザウイルス感染症患者※ 550 例 ※ : 本剤の承認効能又は効果は、「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。)」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」										
主な登録基準	パート A : ・ 30～65 歳の健康成人男女 ・ 男性は 58 kg 以上、女性は 52 kg 以上であり、BMI が 18.5～30.0 kg/m ² の者 パート B : ・ 合併症のないインフルエンザ患者 ・ 18～80 歳の男女 ・ 迅速抗原キット RAT (Veritor, Becton Dickinson) あるいは診断検査でインフルエンザ A 又は B 陽性となった者 (あるいは直前にインフルエンザ陽性と確認された人物と密接な接触があった者) ・ 初来院時、又は来院前に解熱鎮痛薬を服用していれば来院前 6 時間以内に、体温が、18～65 歳では 38.0°C (100.4°F) 以上、66 歳以上の患者では 37.8°C (100.0°F) 以上である者 ・ 登録時、インフルエンザ 6 症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) のうち、程度が中等度以上の症状を 2 つ以上有する者										
主な除外基準	パート A : ・ スクリーニング時の血清尿酸値が正常範囲を超えている者 ・ 遺伝性キサンチン尿症の者 ・ 低尿酸症あるいは尿路結石の既往歴がある者 パート B : ・ 同意前 4 週間以内に他の抗インフルエンザ薬を投与した患者 ・ 基礎疾患として慢性呼吸器疾患を持つ患者 ・ 細菌感染疑いの患者										
試験方法	パート A 本剤 (ファビピラビル) : Regimen 1 : 1 日目に 1200 mg を 1 日 3 回、2 日目から 5 日目に 600 mg を 1 日 3 回※ Regimen 2 : 1 日目に 2400 mg、600 mg、600 mg の 3 回、2 日目から 5 日目に 600 mg を 1 日 3 回※ 又はプラセボ パート B 本剤 (ファビピラビル) : TID 群 (Regimen 2) : 1 日目にファビピラビル 2400 mg、600 mg、600 mg の 3 回、 2 日目から 5 日目に 600 mg を 1 日 3 回※ BID 群 (Regimen 3) : 1 日目にファビピラビル 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目に 800 mg を 1 日 2 回※又はプラセボ ※ : 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」										
評価項目	インフルエンザ主要症状罹病期間 (治験薬投与開始後から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] 及び発熱がすべて「改善」※するまでの時間) ※ : 患者日誌で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。発熱については、20 歳以上 65 歳未満の患者では 38°C、65 歳以上では 37.8°C 以下に復してから 21.5 時間以上その状態を維持した状態。 インフルエンザの症状スコア <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>程度規定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽度(症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度(症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度(症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度)</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	程度規定	0	なし	1	軽度(症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度)	2	中等度(症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度)	3	重度(症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度)
スコア	程度規定										
0	なし										
1	軽度(症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度)										
2	中等度(症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度)										
3	重度(症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度)										

V. 治療に関する項目

結果	<p>インフルエンザ主要症状罹病期間 (中央値) については、本剤 BID 群 (1 日目にファビピラビル 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目に 800 mg を 1 日 2 回*) 82.3 時間、プラセボ群 97.3 時間であり、対比較において、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.010$, Gehan-Wilcoxon test)。本剤 TID 群 (1 日目にファビピラビル 2400 mg、600 mg、600 mg の 3 回、2 日目から 5 日目に 600 mg を 1 日 3 回*) とプラセボ群との対比較においては、有意な差は認められなかった ($p=0.414$, Gehan-Wilcoxon test)。各群のインフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。</p> <div style="text-align: center;"> <p>インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線</p> <p> — 1,800mg/800mgBID群 (n=101) — - - - 2,400mg/600mgTID群 (n=82) — — プラセボ群 (n=88) — </p> <p> **: $p=0.010$ *: $p=0.414$ (Gehan-Wilcoxon test) </p> </div> <p>パート B の投与例のうち 67 例で有害事象が認められた。すべての有害事象が軽度～中等度であり、治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>*: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」</p>
----	---

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

推奨用法・用量に関する臨床情報の解析²⁴⁾

JP321 試験の用法・用量は、SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性を示唆したファビピラビルの 2016 年医師主導臨床研究と同様に、1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 800 mg を 1 日 2 回投与 (1800/800 mg BID) とした。また、総投与期間は 10 日間とした。臨床成績、SFTSV に対する抗ウイルス活性及びファビピラビルの薬物動態の観点から、ファビピラビルの用法・用量及び投与期間に関して以下の事項を検討した。

1) 臨床成績からの検討

PS マッチング後の累積致死率は、JP321 試験の mITT (ファビピラビル投与例) では 13.0% (3/23 名)、JP322 観察研究の非投与例では 26.1% (6/23 名) であり、リスク比は 0.500 であった。JP321 試験の mITT の累積致死率 13.0% (3/23 名) は、JP323 転帰調査の累積致死率 26.3% (41/156 名) を大きく下回った。1800/800 mg BID で 7～14 日間投与した医師主導臨床研究の累積致死率 17.4% (4/23 名) は、JP321 試験の mITT の累積致死率と類似していた。これらの結果から、ファビピラビルの 1800/800 mg BID 投与は、一貫してファビピラビル非投与より SFTS 患者の致死率を低減させる効果が認められた。

SFTSV ゲノム量が 1250 copies/mL 未満まで低下した日の中央値は、JP321 試験の mITT の生存患者 20 名及び医師主導臨床研究の生存患者 19 名でいずれも投与 7 日目であった。また、投与 10 日目までに SFTSV ゲノム量が 1250 copies/mL 未満まで低下した生存患者の割合は、JP321 試験の mITT では 95.0% (19/20 名)、医師主導臨床研究では 94.7% (18/19 名) であり、10 日間投与によりほとんどの SFTS 患者で SFTSV ゲノムの消失が確認できた。そのため、医師主導臨床研究のように投与期間を 7～14 日間と幅を持たせなくても 10 日間で十分と考えた。

V. 治療に関する項目

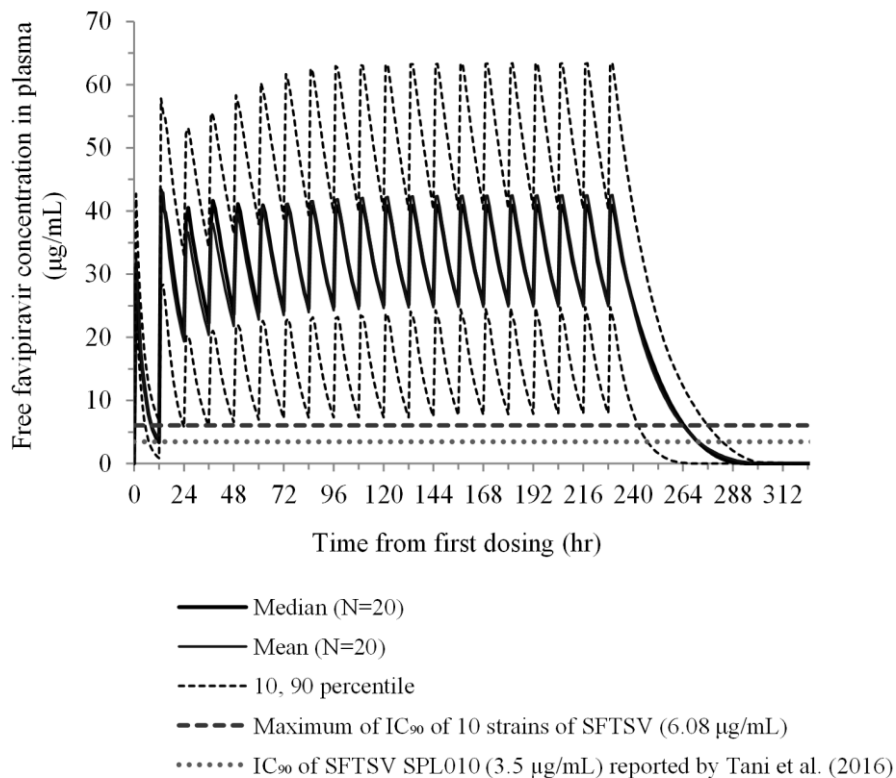
2) ファビピラビルの抗ウイルス活性及び血漿蛋白非結合形濃度からの検討

1800/800 mg BID を投与した JP321 試験の SFTS 患者を対象に、母集団薬物動態 (PPK) 解析により推定した生存患者のファビピラビルの定常状態時 (10 日目) の血漿蛋白非結合形の C_{min} (fC_{min}) の最小値は、その時点でのファビピラビルの C_{min} の最小値に血漿蛋白非結合形分率 (0.462) を乗じた $6.40 \mu\text{g/mL}$ と推定された。

NIID が保有している SFTSV の各種臨床分離株 10 株 [精度管理株 1 株 (SPL010) を除く] に対するファビピラビルの IC_{90} は $2.33 \sim 6.08 \mu\text{g/mL}$ ($14.83 \sim 38.73 \mu\text{mol/L}$) であり²⁵⁾、JP321 試験のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度の予測最小値は、すべての分離株の IC_{90} を上回った。

更に、JP321 試験から推定した生存患者のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度推移と SFTSV 臨床分離株の IC_{90} との関係を検討した。ファビピラビルの IC_{90} として、SFTSV 臨床分離株 10 株に対する IC_{90} の最大値 [$6.08 \mu\text{g/mL}$ ($38.73 \mu\text{mol/L}$)]、及び Tani らの論文で報告された SFTSV 臨床分離株 SPL010 に対する IC_{90} [$3.5 \mu\text{g/mL}$ ($22 \mu\text{mol/L}$)]²⁶⁾を用いた。JP321 試験の生存患者のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度推移は、1 日目 2 回目投与以降、10 パーセント点も含めて Tani らが報告した SPL010 に対する IC_{90} を上回った。SFTSV 臨床分離株 10 株に対しては、1 日目 2 回目投与以降、10 パーセント点は IC_{90} の最大値と同程度となり、3 日目 1 回目投与以降、 IC_{90} の最大値を上回り、投与後早期から SFTSV に対してファビピラビルの有効性が期待できると考えた。

ファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度推移と SFTSV 臨床分離株の IC_{90} との関係 (JP321 試験)



JP321 試験の SFTS 患者のうち、生存患者 20 名から、ファビピラビル 1800/800 mg BID を 12 時間間隔で 10 日間投与した時のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度を推定

ファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度は、血漿蛋白非結合形分率 (0.462) を用いて算出

IC_{90} (6.08 及び $3.5 \mu\text{g/mL}$) は、ファビピラビルの分子量 (157.1 g/mol) を用いて μM ($\mu\text{mol/L}$) 単位から換算

V. 治療に関する項目

3) マウス及びヒトのファビピラビルの fAUC からの検討

I 型インターフェロン受容体欠損マウス (IFNAR^{-/-}/C57BL/6 雄性) を用いた SFTSV 感染モデルで、ファビピラビル経口投与の治療効果を検討した。その結果、薬剤非投与のマウスは全例死亡したが、ファビピラビルの初回承認用量相当である 120 mg/kg/日、及び SFTS 治療薬としての本申請用量相当である 200 mg/kg/日で投与したマウスでは、感染当日から投与開始した場合だけではなく、投与開始を感染翌日以降に遅延させた条件でも、120 mg/kg/日では感染後 3 日目、200 mg/kg/日では感染後 4 日目までに投与開始した場合の生存率は 100%であった²⁷⁾。

Crj:CD1 (ICR) 雄性マウスの AUC を基に、IFNAR^{-/-}/C57BL/6 雄性マウスを用いた上記感染モデルに 120 及び 200 mg/kg/日で投与した時の fAUC を推定したところ、それぞれ 400 及び 667 µg·hr/mL であった²⁸⁾。また、JP321 試験で 1800/800 mg BID を投与された患者のうち、SFTS と確定診断された生存患者のファビピラビルの定常状態時 (10 日目) の fAUC₀₋₂₄ の平均は 816 µg·hr/mL であった。この値は、マウス感染モデルで有意な治療効果を認めた投与量での fAUC を上回っていた。

以上から、申請用法・用量は、JP321 試験で SFTSV に対する有効性が確認され、ファビピラビル特有の尿酸値上昇は認められるものの、他に予期しない安全性上のシグナルは認められなかった「通常、成人にはファビピラビルとして 1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。総投与期間は 10 日間とすること。」とした。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

a) 海外第Ⅲ相試験（比較試験 US316 試験）²⁹⁾

目的	<p>A型又はB型インフルエンザウイルス感染症*患者を対象に本剤を5日間反復経口投与し、プラセボと比較して本剤の臨床的有効性を評価することを主要目的とする。</p> <p>副次目的は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の臨床的、ウイルス学的効果を探査的に評価すること ・インフルエンザと矛盾しない症状を有した成人患者に対する本剤の安全性を評価すること ・臨床使用下での本剤の薬物動態を検討すること <p>*：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」</p>										
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験、並行群間比較試験										
対象	<p>インフルエンザウイルス感染症*1患者 855例（本剤：プラセボ＝1：1）*2 （実施国：ベルギー、ブルガリア、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スペイン、スウェーデン、オランダ、トルコ、ウクライナ、米国、オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカの計14カ国）</p> <p>*1：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」</p> <p>*2：ランダム化された症例数</p>										
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～80歳（ベルギーでは18～70歳） ・インフルエンザ6症状（咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感）のうち、症状程度が中等度あるいは重度の症状を2つ以上有する患者 ・症状発症が治験薬初服用予定時刻までに48時間を経過していない患者 ・初回来院時点、又は患者が解熱鎮痛薬を服用していれば来院6時間以内の体温（口腔内温）が、65歳未満では38.0℃以上、65歳以上では37.8℃以上である患者 ・迅速抗原キットでインフルエンザA又はB陽性となった患者。陰性であった場合は、臨床症状からインフルエンザと診断されたことに加え、当該患者の居住地域でインフルエンザの流行が知られている、及び/又は直前にインフルエンザ陽性と確認された人物と密接な接触があった患者 										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得前4週間以内に抗インフルエンザウイルス薬を服用又は弱毒化インフルエンザ生ワクチンを接種していた患者 ・慢性呼吸器疾患、痛風又はその他の重篤な慢性疾患を基礎に有する患者 										
試験方法	<p>本剤（ファビピラビル）： 1日目は1回9錠（1800mg）を1日2回（1日量として3600mg）、2日目から5日目は1回4錠（800mg）を1日2回（1日量として1600mg）投与* プラセボ： 1日目は1回9錠を1日2回、2日目から5日目は1回4錠を1日2回投与</p> <p>*：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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」</p>										
主要評価項目	<p>インフルエンザ主要症状罹病期間 治験薬投与開始後から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、更に発熱が「改善」*するまでの時間として評価した。</p> <p>*：患者日誌をもとにインフルエンザ症状スコアが「1」以下、かつ発熱が回復した時点（口腔内温が65歳未満では38.0℃未満、65歳以上では37.8℃以下）から起算して、21.5時間以上その状態を維持した場合を「改善」と定義した。</p> <p>インフルエンザの症状スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>程度規定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	程度規定	0	なし	1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）	2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）	3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）
スコア	程度規定										
0	なし										
1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）										
2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）										
3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）										
主な副次評価項目	ウイルス力価の推移、インフルエンザ症状別罹病期間										

V. 治療に関する項目

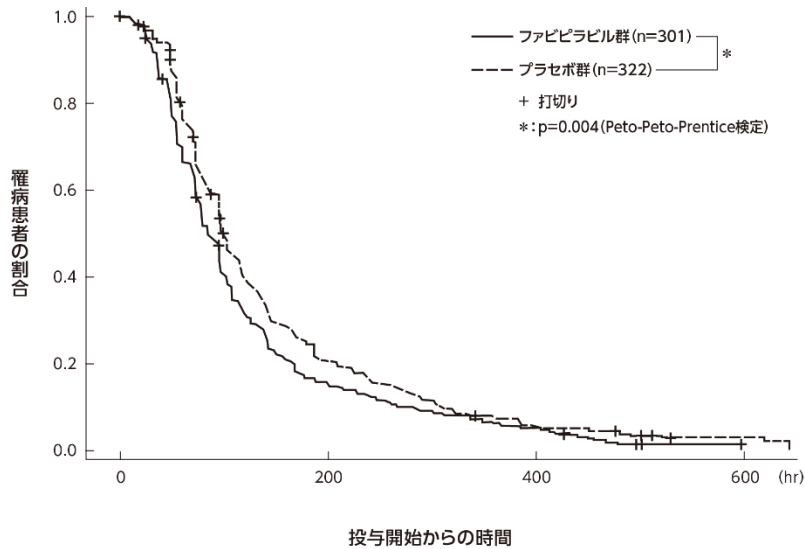
<結果>

[主要評価項目] インフルエンザ主要症状罹病期間 (ITT1)

インフルエンザ主要症状罹病期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤で 84.2 [77.1~95.7] 時間、プラセボで 98.6 [94.6~107.1] 時間であった。

本剤はプラセボと比較して有意 (p=0.004, Peto-Peto-Prentice 検定) にインフルエンザ主要症状罹病期間中央値を短縮した。

インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (比較試験 US316 試験)



インフルエンザ主要症状罹病期間 (比較試験 US316 試験)

	ファビピラビル (n=301)	プラセボ (n=322)
イベント数	288	306
中央値 ^{a)} (hr) [95%信頼区間]	84.2 [77.1~95.7]	98.6 [94.6~107.1]
p 値 ^{b)}	0.004	

a) Kaplan-Meier 法により算出

b) Peto-Peto-Prentice 検定

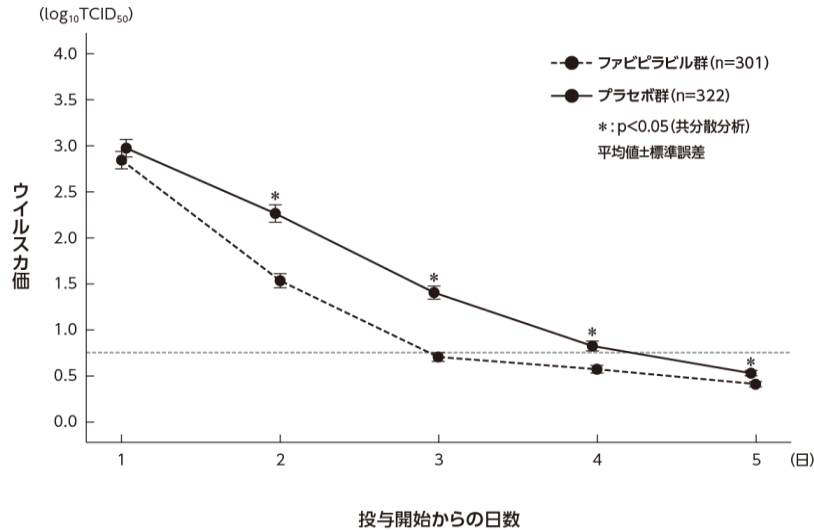
V. 治療に関する項目

[副次評価項目]

① ウイルスカ価の推移 (ITT)

ウイルスカ価 ($\log_{10}\text{TCID}_{50}$) の平均は、本剤はプラセボ群に比べ2日目から5日目において有意 (2日目、3日目 $p < 0.0001$ 、4日目 $p = 0.0003$ 、5日目 $p = 0.0025$ 、共分散分析) に減少した。

ウイルスカ価の推移 (比較試験 US316 試験)

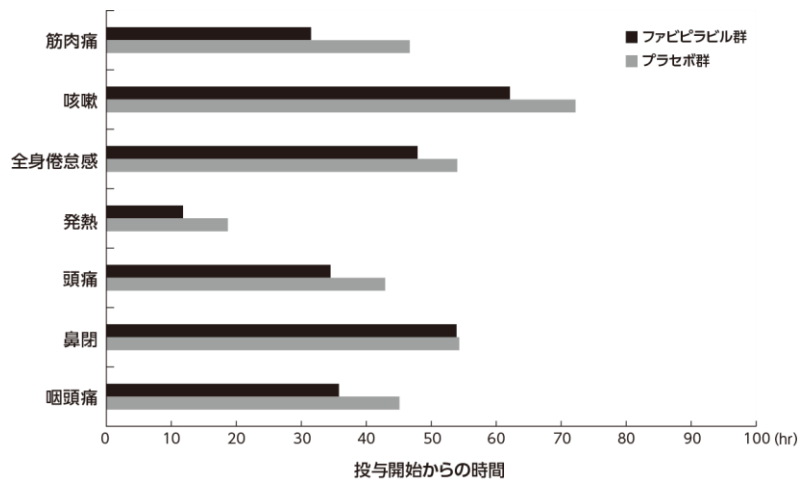


② インフルエンザ症状別罹病期間

インフルエンザ症状別罹病期間の中央値は、プラセボ群に比べて、筋肉痛は15.2時間、解熱時間を6.9時間短縮させたが、統計学的に有意な差は認められなかった。その他のインフルエンザ症状が改善するまでの時間についても、プラセボ群に比べてファビピラビル群では統計学的に有意な差は認められなかった。

インフルエンザ症状別罹病期間 (主要6症状) 及び発熱の持続期間中央値

[安全性]



有害事象は、本剤群で25.9% (111/428例)、プラセボ群で30.7% (131/427例)で、そのうち治験薬との因果関係が疑われる有害事象の発現率[※]は、本剤群で7.9% (34/428例)、プラセボ群で12.2% (52/427例)であった。主な有害事象は、下痢 [本剤群2.1% (9/428例)、プラセボ群5.4% (23/427例)]、悪心 [本剤群1.9% (8/428例)、プラセボ群3.3% (14/427例)]及び尿路感染症 [本剤群2.1% (9/428例)、プラセボ群2.6% (11/427例)]等であった。重篤な有害事象は、本剤群で1例、プラセボ群で2例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなかった。

※: 「definitely related」「probably related」「possibly related」「unknown」を集計

V. 治療に関する項目

b) 海外第三相試験（比較試験 US317 試験）²⁹⁾

目的	<p>A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症[※]患者を対象に本剤を 5 日間反復経口投与し、プラセボと比較して本剤の臨床的有効性を評価することを主要目的とする。副次目的は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の臨床的、ウイルス学的効果を探索的に評価すること ・インフルエンザと矛盾しない症状を有した成人患者に対する本剤の安全性を評価すること ・臨床使用下での本剤の薬物動態を検討すること <p>[※]：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」</p>										
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験、並行群間比較試験										
対象	<p>インフルエンザウイルス感染症^{※1}患者 1144 例（本剤：プラセボ＝3：1）^{※2} （実施国・地域：アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、ドミニカ共和国、エルサルバドル、グアテマラ、メキシコ、ペルー、米国、プエルトリコの計 11 カ国・地域）</p> <p>^{※1}：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」</p> <p>^{※2}：ランダム化された症例数</p>										
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～80 歳 ・インフルエンザ 6 症状（咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感）のうち、症状程度が中等度あるいは重度の症状を 2 つ以上有する患者 ・症状発症が治験薬初回服用予定時刻までに 48 時間を経過していない患者 ・初回来院時点、又は患者が解熱鎮痛薬を服用していれば来院 6 時間以内の体温（口腔内温）が、65 歳未満では 38.0℃以上、65 歳以上では 37.8℃以上である患者 ・迅速抗原キットでインフルエンザ A 又は B 陽性となった患者。陰性であった場合は、臨床症状からインフルエンザと診断されたことに加え、当該患者の居住地域でインフルエンザの流行が知られている、及び/又は直近にインフルエンザ陽性と確認された人物と密接な接触があった患者 										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得前 4 週間以内に抗インフルエンザウイルス薬を服用又は弱毒化インフルエンザ生ワクチンを接種していた患者 ・慢性呼吸器疾患、痛風又はその他の重篤な慢性疾患を基礎に有する患者 										
試験方法	<p>本剤（ファビピラビル）： 1 日目は 1 回 9 錠（1800 mg）を 1 日 2 回（1 日量として 3600 mg）、2 日目から 5 日目は 1 回 4 錠（800 mg）を 1 日 2 回（1 日量として 1600 mg）投与[※] プラセボ： 1 日目は 1 回 9 錠を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 4 錠を 1 日 2 回投与</p> <p>[※]：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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」</p>										
主要評価項目	<p>インフルエンザ主要症状罹病期間 治験薬投与開始後から 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、更に発熱が「改善」[※]するまでの時間として評価した。</p> <p>[※]：患者日誌をもとにインフルエンザ症状スコアが「1」以下、かつ発熱が回復した時点（口腔内温が 65 歳未満では 38.0℃未満、65 歳以上では 37.8℃以下）から起算して、21.5 時間以上その状態を維持した場合を「改善」と定義した。</p> <p>インフルエンザの症状スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>程度規定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	程度規定	0	なし	1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）	2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）	3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）
スコア	程度規定										
0	なし										
1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）										
2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）										
3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）										
主な副次評価項目	ウイルス力価の推移、インフルエンザ症状別罹病期間										

V. 治療に関する項目

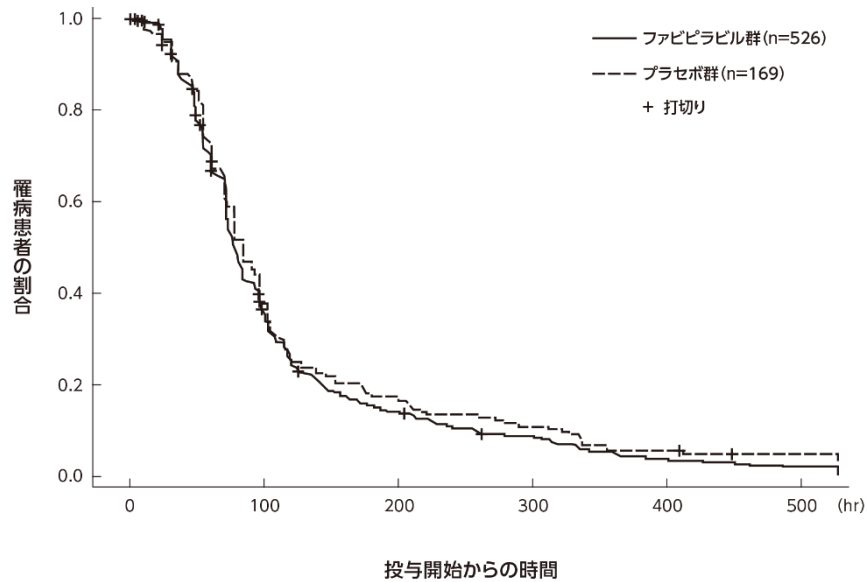
<結果>

[主要評価項目] インフルエンザ主要症状罹病期間 (ITT1)

インフルエンザ主要症状罹病期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤で 77.8 [72.3~82.5] 時間、プラセボで 83.9 [76.0~95.5] 時間であった。

本剤はプラセボと比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (比較試験 US317 試験)



インフルエンザ主要症状罹病期間 (比較試験 US317 試験)

	ファビピラビル (n=526)	プラセボ (n=169)
イベント数	505	163
中央値 ^{a)} (hr) [95%信頼区間]	77.8 [72.3~82.5]	83.9 [76.0~95.5]
p 値 ^{b)}	0.303	

a) Kaplan-Meier 法により算出

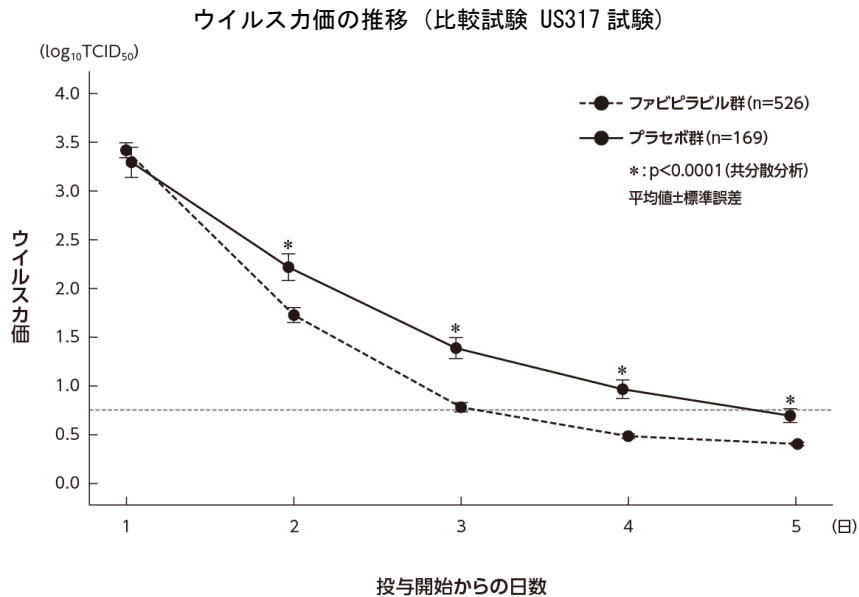
b) Peto-Peto-Prentice 検定

V. 治療に関する項目

[副次評価項目]

① ウイルスカ値の推移 (ITI)

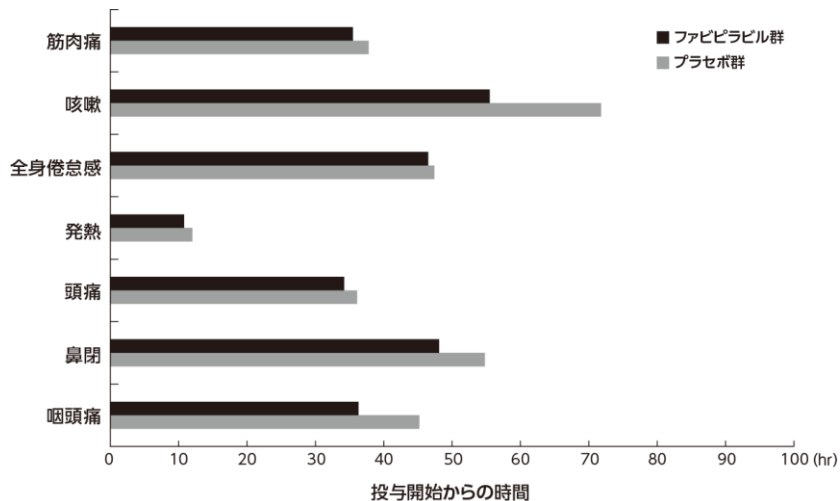
ウイルスカ値 ($\log_{10}\text{TCID}_{50}$) の平均は、本剤はプラセボ群に比べ 2 日目から 5 日目において有意 ($p < 0.0001$ 、共分散分析) に減少した。



② インフルエンザ症状別罹病期間

インフルエンザ症状別罹病期間の中央値は、プラセボ群に比べて咳嗽は 16.3 時間短縮させたが、統計学的に有意な差は認められなかった。その他のインフルエンザ症状が改善するまでの時間についても、プラセボ群に比べてファビピラビル群では統計学的に有意な差は認められなかった。

インフルエンザ症状別罹病期間 (主要 6 症状) 及び発熱の持続期間中央値



[安全性]

有害事象は、本剤群で 28.0% (241/861 例)、プラセボ群で 25.1% (71/283 例) で、そのうち治験薬との因果関係が疑われる有害事象の発現率^{*}は、本剤群で 10.2% (88/861 例)、プラセボ群で 8.1% (23/283 例) であった。主な有害事象は、血中トリグリセリド増加 [本剤群 3.3% (28/861 例)、プラセボ群 2.5% (7/283 例)]、下痢 [本剤群 2.6% (22/861 例)、プラセボ群 4.2% (12/283 例)] 及び悪心 [本剤群 2.6% (22/861 例)、プラセボ群 0.7% (2/283 例)] 等であった。重篤な有害事象は、本剤群で 4 例、プラセボ群で 2 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなかった。

^{*} : 「definitely related」「probably related」「possibly related」「unknown」を集計

V. 治療に関する項目

c) 国際共同第Ⅲ相試験（比較試験 312 試験）³⁰⁾

目的	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症※患者を対象に本剤を 5 日間反復経口投与し、本剤のオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性を、インフルエンザ主要症状罹病期間を指標に検証することを主要目的とする。また、安全性指標及びその他の有効性指標を用いて、本剤とオセルタミビルリン酸塩を比較することを副次目的とする。 ※：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」										
試験デザイン	多施設共同、二重盲検試験、並行群間比較試験（動的割付）										
対象	インフルエンザウイルス感染症※患者 762 例 （実施国：日本、韓国、台湾） ※：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」										
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢：20 歳以上、75 歳未満（同意取得日） 鼻腔又は咽頭ぬぐい液を検体として、迅速抗原キットで陽性反応を示した患者 組入れ時の体温（腋下温）が 38.0℃以上の患者 組入れ時に以下の症状のうち、中等度以上のインフルエンザ主要症状（咳嗽、咽喉頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛、全身倦怠感）を 2 つ以上有する患者 										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザによる症状（発熱又は登録基準に示した症状のうち、いずれか 1 つ）が出始めてから、組入れ時までに既に 48 時間以上を経過している患者 組み入れ前 4 週間以内に抗インフルエンザウイルス薬（アマンタジン塩酸塩、オセルタミビルリン酸塩又はザナミビル水和物）の投与を受けた患者 インフルエンザウイルス以外のウイルスあるいは細菌性の呼吸器系感染症（肺炎、気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎等）の合併が疑われる患者（膿性痰又は膿粘性痰の喀出あるいは胸部 X 線像での肺浸潤影） 慢性呼吸器疾患（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陈旧性肺結核、慢性閉塞性肺疾患等）を有する患者 痛風の既往歴又は痛風あるいは高尿酸血症の治療中の患者 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 等 										
試験方法	<p>本剤（ファビピラビル）： 1 日目初回は 1200 mg、1 日目 2 回目は 400 mg、2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与※</p> <p>オセルタミビルリン酸塩：1 日目から 5 日目まで 1 回 75mg を 1 日 2 回経口投与</p> <p>※：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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」</p>										
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザ主要症状罹病期間 インフルエンザウイルス型・亜型別のインフルエンザ主要症状罹病期間（サブグループ解析） <p>（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、咽喉頭痛、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））</p> <p>※：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。</p> <p>インフルエンザの症状スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>程度規定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	程度規定	0	なし	1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）	2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）	3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）
スコア	程度規定										
0	なし										
1	軽度（症状はあまり気にならない、日常活動は可能な程度）										
2	中等度（症状がかなり気になる、日常活動にやや支障がある程度）										
3	重度（症状を我慢できない、日常活動は不可能な程度）										
主な副次評価項目	発熱持続時間										

V. 治療に関する項目

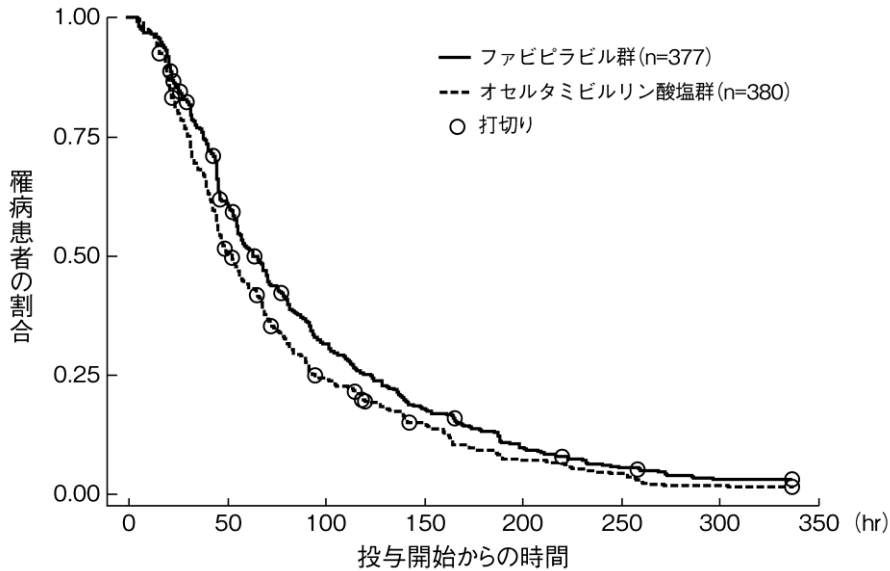
<結果>

[主要評価項目]

① インフルエンザ主要症状罹病期間 (FAS)

インフルエンザ主要症状罹病期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤で 63.1 [55.5~70.4] 時間、オセルタミビルリン酸塩で 51.2 [45.9~57.6] 時間であった。オセルタミビルリン酸塩に対する本剤のインフルエンザ主要症状罹病期間のハザード比 [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。

インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (比較試験 312 試験)



インフルエンザ主要症状罹病期間 (比較試験 312 試験)

	ファビピラビル (n=377)	オセルタミビルリン酸塩 (n=380)
中央値 ^{a)} (hr) [95%信頼区間]	63.1 [55.5~70.4]	51.2 [45.9~57.6]
p 値 ^{b)}	0.007	
ハザード比 [95%信頼区間]	0.818 [0.707~0.948]	
調整ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]	0.818 [0.706~0.948]	

a) Kaplan-Meier 法により算出

b) log-rank 検定

c) 共変量；開始時体温、発症から来院までの時間、実施国、組み入れ時のウイルス力価、投与開始直前の解熱鎮痛薬の投与の有無

V. 治療に関する項目

② インフルエンザウイルス型・亜型別のインフルエンザ主要症状罹病期間^{注)} (FAS)

本試験で分離されたインフルエンザウイルス A (H1N1) 2009、A (H3N2) 及び B の各ウイルス型・亜型に対する主要症状罹病期間の中央値は、本剤がそれぞれ 54.5 時間、81.3 時間及び 104.3 時間、オセルタミビルリン酸塩がそれぞれ 45.9 時間、64.5 時間及び 118.5 時間であった。

注) インフルエンザウイルス型・亜型別にインフルエンザ主要症状が「改善」するまでの期間を評価した。「改善」の定義については、[主要評価項目]を参照のこと。

インフルエンザウイルス型・亜型別の
インフルエンザ主要症状罹病期間 (比較試験 312 試験)

型・亜型別	ファビピラビル	オセルタミビルリン酸塩			
A (H1N1) 2009	症例数 ^{a)}	264	263		
	中央値	54.5	45.9		
	[95%信頼区間]	[46.6~62.4]	[42.5~51.2]		
	中央値の差 ^{b)}	8.6			
	ハザード比 ^{c)}	0.793			
	[95%信頼区間]	[0.666~0.945]			
A (H3N2)	症例数 ^{a)}	57	63		
	中央値	81.3	64.5		
	[95%信頼区間]	[62.7~97.8]	[43.0~86.4]		
	中央値の差 ^{b)}	16.8			
	ハザード比 ^{c)}	0.776			
	[95%信頼区間]	[0.532~1.133]			
B	症例数 ^{a)}	33	33		
	中央値	104.3	118.5		
	[95%信頼区間]	[75.4~135.9]	[77.9~158.5]		
	中央値の差 ^{b)}	-14.2			
	ハザード比 ^{c)}	1.170			
	[95%信頼区間]	[0.703~1.948]			
Unknown	症例数 ^{a)}	23	21		
	中央値	87.8	68.3		
	[95%信頼区間]	[45.8~178.5]	[38.2~114.4]		
	中央値の差 ^{b)}	19.4			
	ハザード比 ^{c)}	0.716			
	[95%信頼区間]	[0.383~1.338]			
	調整済みハザード比 ^{d)}	0.797			
	[95%信頼区間]	[0.668~0.951]			
		調整済みハザード比 ^{d)}	0.874		
		[95%信頼区間]	[0.588~1.298]		
			調整済みハザード比 ^{d)}	1.182	
			[95%信頼区間]	[0.660~2.117]	
			調整済みハザード比 ^{d)}	0.812	
			[95%信頼区間]	[0.393~1.680]	

a) 投与開始前に解熱が確認されなかった例数

b) ファビピラビルーオセルタミビルリン酸塩

c) 共変量なし

d) 共変量；開始時体温、発症から来院までの時間、実施国、組み入れ時のウイルス力価、投与開始直前の解熱鎮痛薬の投与の有無

V. 治療に関する項目

[副次評価項目]

発熱持続時間^{注)} (FAS)

発熱持続時間の中央値は、本剤で 44.3 時間、オセルタミビルリン酸塩で 38.1 時間であり、中央値の差は 6.2 時間であった。

注) 治験薬投与開始後から解熱* (腋下温が 36.9°C以下に復した時点) までの時間を評価した。

* : 腋下温が 36.9°C以下に復してから 21.5 時間以上 36.9°C以下を維持した場合を「解熱」と定義。

発熱持続時間(比較試験 312 試験)

発熱持続時間	ファビピラビル (n=375)	オセルタミビルリン酸塩 (n=379)
中央値 (hr)	44.3	38.1
[95%信頼区間]	[42.6~45.6]	[31.9~39.7]
中央値の差 ^{a)} (hr)	6.2	
ハザード比	0.767	
[95%信頼区間]	[0.664~0.887]	

a) ファビピラビルーオセルタミビルリン酸塩

[安全性]

副作用は、本剤群で 19.8% (75/378 例) 、オセルタミビルリン酸塩群で 15.0% (57/380 例) に認められた。主な副作用は、本剤群では血中尿酸増加 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) 、オセルタミビルリン酸塩群では、下痢 5.3% (20/380 例) 、悪心 2.1% (8/380 例) 、嘔吐 1.8% (7/380 例) 、血中トリグリセリド増加 1.8% (7/380 例) 等であった。本試験において、重篤な副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

<重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症>

d) 国内第Ⅲ相試験 (JP321 試験)¹⁵⁾

目的	重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ※患者 [国立感染症研究所 (NIID) で実施する reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査で SFTS ウイルス (SFTSV) が検出された患者を SFTS 患者と定義する。] を対象に、ファビピラビルを 10 日間経口投与し、Day 28 までの累積致死率を指標として、SFTS に対する有効性を検証する。 ※：本剤の承認効能又は効果は、「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。)」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」
デザイン	多施設共同、オープンラベル、既存対照比較試験
選択基準	1) 年齢：20 歳以上 85 歳未満 (同意取得時) 2) 外来・入院：入院 3) 発症前 14 日以内のマダニの刺咬歴がある患者又は発症前 14 日以内にマダニの生息地で居住もしくは活動した患者のうち、下記条件に 2 つ以上合致し、SFTS が強く疑われる患者 ・ 38°C 以上の発熱 ・ 血小板数の減少 (100,000/mm ³ 未満) ・ 白血球数の減少 (4,000/mm ³ 未満) ・ 消化器症状 ・ 尿中潜血の陽性 ・ RT-PCR 検査などで SFTSV 陽性の報告を受けている患者 4) 本人又は代諾者から文書同意取得が可能な患者
除外基準	1) 本感染エピソードに関して、症状の改善傾向がみられる患者 2) リバビリンを使用中又は本感染エピソードに関してリバビリンを使用した患者 3) 後天性免疫不全症候群 (AIDS) など免疫不全疾患を合併している患者又は免疫抑制剤 (副腎皮質ステロイドを除く) を使用している患者 4) 重篤な感染症 (敗血症など) の合併が確認されている患者 5) 慢性腎障害などで腎機能が低下し、定期的に透析を施行している患者 6) 重度肝機能障害のある患者 7) 進行性または末期のがん患者 8) ファビピラビルを錠剤で経口投与困難な患者 9) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 10) 治験薬投与開始から投与終了後 7 日間、パートナーとともに有効な避妊法 [コンドーム、経口避妊薬、子宮内装具あるいはバリア法 (ペッサリー、殺精子薬) などの機械的避妊具] をとることが困難な患者 11) 遺伝性キサンチン尿症の患者 12) 低尿酸症 (1 mg/dL 未満) 又はキサンチン尿路結石と診断されたことのある患者 13) 過去に SFTS に対するファビピラビルの臨床研究に参加したことのある患者 14) 過去 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 15) 治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者
試験方法	SFTS 患者に対して、以下の用法・用量でファビピラビルを経口投与した。 Day 1: ファビピラビル 1 回 1800 mg を 2 回投与 Day 2~10: ファビピラビル 1 回 800 mg を 1 日 2 回投与
主要評価項目	Day28 までの累積致死率
副次評価項目	SFTS 症状・所見持続期間、血小板数及び白血球数のベースラインからの変化、SFTSV ゲノム量の推移、SFTSV の耐性化の検討、炎症性サイトカイン量の推移
主要な解析対象集団	mITTE (試験に組み入れられ、症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団)

V. 治療に関する項目

<結果>

[主要評価項目]

28日目までの累積致死率 (mITTE)

Day 28 までの累積致死率及びその 95%信頼区間は、mITTE で 15.8% (3/19 名) 及び 3.4%~39.6%であった。既存対照に対するリスク比及び 95%信頼区間は 1.263 及び 0.418~3.820 であり、点推定値が 1.0 を下回ることはできなかった。また、投与開始から死亡するまでの日数は、1 名で 3 日 (Day 4)、2 名で 4 日 (Day 5) であり、投与期間が 5 日間を超える患者で死亡はなかった。

mITT の Day 28 までの累積致死率及びその 95%信頼区間は、13.0% (3/23 名) 及び 2.8%~33.6%であった。既存対照に対するリスク比及び 95%信頼区間は 1.043 及び 0.340~3.206 であり、mITTE と同様、点推定値が 1.0 を下回ることはできなかった。PPS では死亡患者はいなかった。

Day 28 までの累積致死率 (JP321 試験)

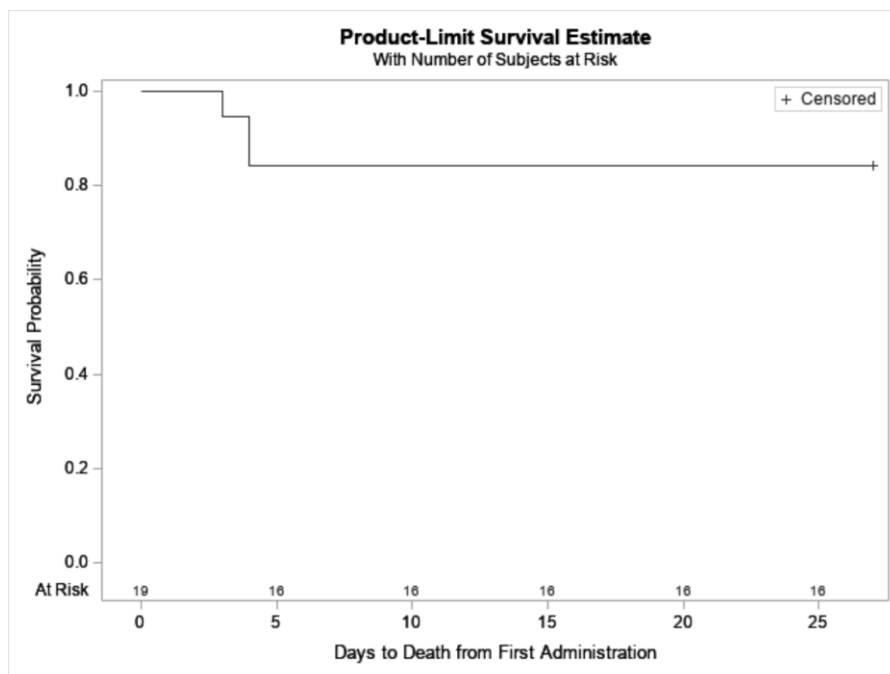
	既存対照 (N=184)	mITT (N=23)	mITTE (N=19)	PPS (N=13)
患者数				
死亡	23	3	3	0
生存	161	20	16	13
累積致死率 ^a	12.5%	13.0%	15.8%	0%
95%信頼区間 ^b	8.1, 18.2	2.8, 33.6	3.4, 39.6	0, 24.7
リスク差 (対 既存対照)		0.5%	3.3%	-12.5%
95%信頼区間 ^c		-16.5, 17.6	-16.7, 23.3	-21.4, -3.6
リスク比 (対 既存対照)		1.043	1.263	--
95%信頼区間		0.340, 3.206	0.418, 3.820	--

^a 死亡患者数 / 患者数 × 100

^b Clopper-Pearson の信頼区間

^c Yates 補正の χ^2 乗検定に基づく信頼区間

mITTE でのファビピラビル投与開始からの生存曲線



V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

① SFTS 症状・所見持続期間 (mITTE)

mITTE 19 名のうち、SFTS 症状・所見のすべてが軽快したのは 2 名で、2 名とも 14 日以内に症状が軽快した。

各 SFTS 症状・所見の Kaplan-Meier 法による持続期間の中央値は、体温では 3 日、嘔吐では 1 日、下痢では 3.5 日、口腔内/消化管出血では 5.5 日、意識障害では 14 日、血小板数では 9 日、白血球数では 4 日、AST では 14 日、CPK では 7 日であった。ALT 及び LDH については算出できなかった。

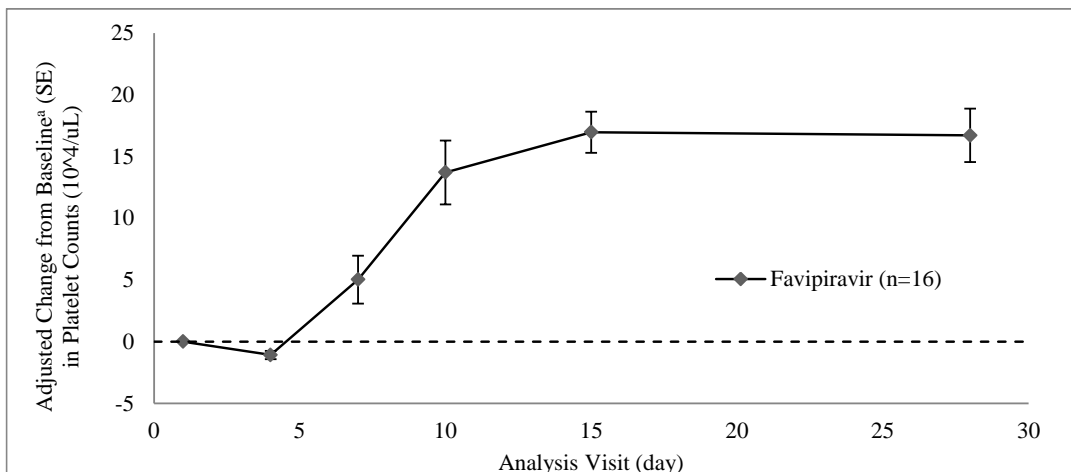
これらの SFTS 症状・所見の中では、体温、嘔吐、下痢、口腔内/消化管出血、血小板数減少、白血球数及び CPK が短期間にて改善した。

② 血小板数及び白血球数のベースラインからの変化 (mITTE)

血小板数のベースラインからの変化は、生存患者で Day 4 から Day 15 にかけて上昇傾向を示し、Day 15 から Day 28 は概ね横ばいであった。死亡患者のベースラインからの変化は、観察された Day 4 で概ね横ばいであった。

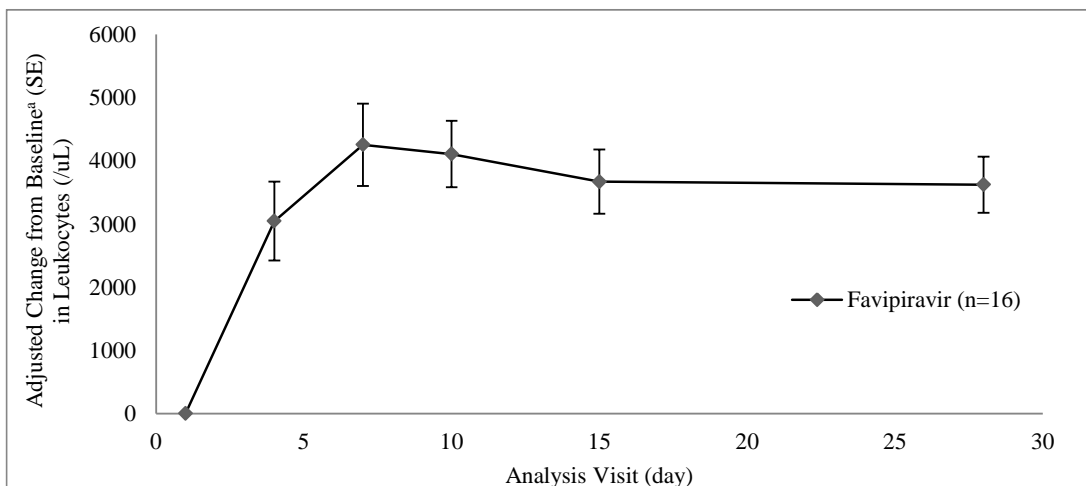
白血球数のベースラインからの変化は、生存患者でベースライン時から Day 7 にかけて上昇傾向を示し、Day 7 から Day 28 は概ね横ばいであった。死亡患者のベースラインからの変化は、観察された Day 4 で生存患者より大きな上昇を示した。

Day 28 時点で生存した患者の血小板数のベースラインからの変化の経時推移



^a Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and baseline value, visit (categorical), age, and time to first dose from onset as predictors.

Day 28 時点で生存した患者の白血球数のベースラインからの変化の経時推移



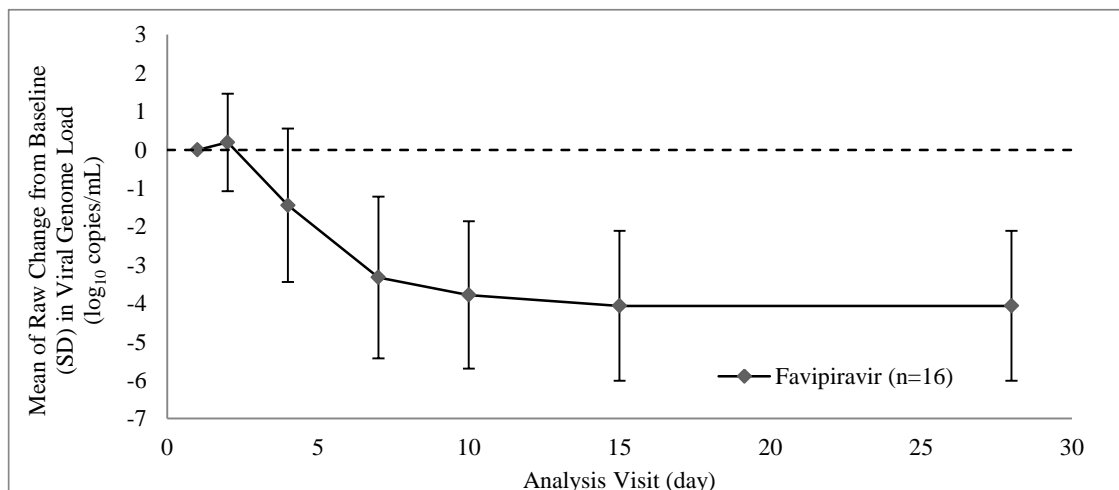
^a Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and baseline value, visit (categorical), age, and time to first dose from onset as predictors.

V. 治療に関する項目

③ SFTSV ゲノム量の推移 (mITTE)

ベースライン時の SFTSV ゲノム量 (平均±標準偏差) は、生存患者では $4.1 \pm 2.0 \log_{10}$ copies/mL、死亡患者では $6.3 \pm 0.3 \log_{10}$ copies/mL と、死亡患者の方が高かった。SFTSV ゲノム量のベースラインからの変化は、生存患者では Day 2 より後で減少傾向がみられ、Day 15 及び Day 28 ではすべての患者で BLOQ (1250 copies/mL 未満) であった。死亡患者のベースラインからの変化は、Day 2 から Day 4 で増加傾向がみられた。

Day 28 時点で生存した患者の SFTSV ゲノム量のベースラインからの変化の経時推移



④ SFTSV の耐性化の検討 (mITTE)

当該検査の臨床的意義が大きい死亡患者 3 名のベースライン時 (Day 1 の治験薬投与前) 及び投与後の各 2 ポイントで分離された SFTSV のファビピラビルへの感受性を測定した。

3 名の死亡患者から分離された SFTSV に対するファビピラビルの IC₉₀ ($\mu\text{g/mL}$ 換算) はそれぞれ、ベースライン時で $42.13 \mu\text{mol/L}$ ($6.62 \mu\text{g/mL}$)、 $133.02 \mu\text{mol/L}$ ($20.90 \mu\text{g/mL}$)、 $87.73 \mu\text{mol/L}$ ($13.78 \mu\text{g/mL}$)、死亡直前の Day 4 で $38.08 \mu\text{mol/L}$ ($5.98 \mu\text{g/mL}$)、 $38.46 \mu\text{mol/L}$ ($6.04 \mu\text{g/mL}$)、 $29.75 \mu\text{mol/L}$ ($4.67 \mu\text{g/mL}$) であった。投与前後で、SFTSV のファビピラビルに対する耐性化はみられなかった。

死亡患者から分離された SFTSV に対するファビピラビルの IC₉₀

	死亡患者 1 (患者番号 0012-02)	死亡患者 2 (患者番号 0009-01)	死亡患者 3 (患者番号 0019-01)
投与開始前 (IC ₉₀)	$133.02 \mu\text{mol/L}$ ($20.90 \mu\text{g/mL}$)	$42.13 \mu\text{mol/L}$ ($6.62 \mu\text{g/mL}$)	$87.73 \mu\text{mol/L}$ ($13.78 \mu\text{g/mL}$)
投与 4 日目 (IC ₉₀)	$38.46 \mu\text{mol/L}$ ($6.04 \mu\text{g/mL}$)	$38.08 \mu\text{mol/L}$ ($5.98 \mu\text{g/mL}$)	$29.75 \mu\text{mol/L}$ ($4.67 \mu\text{g/mL}$)

⑤ 炎症性サイトカイン量の推移 (mITTE)

ベースライン時の炎症性サイトカイン (平均±標準偏差) は、生存患者及び死亡患者の順にそれぞれ、IL-1 で $0.7 \pm 1.0 \text{ pg/mL}$ 及び $1.1 \pm 0.3 \text{ pg/mL}$ 、IL-6 で $22.3 \pm 15.0 \text{ pg/mL}$ 及び $50.0 \pm 0.0 \text{ pg/mL}$ 、IL-10 で $41.1 \pm 54.5 \text{ pg/mL}$ 及び $269.7 \pm 254.0 \text{ pg/mL}$ 、TNF- α で $4.3 \pm 4.1 \text{ pg/mL}$ 及び $17.6 \pm 7.8 \text{ pg/mL}$ 、IFN- β で $177.6 \pm 181.4 \text{ pg/mL}$ 及び $526.4 \pm 387.3 \text{ pg/mL}$ 、IFN- γ で $57.2 \pm 51.1 \text{ pg/mL}$ 及び $200.1 \pm 184.4 \text{ pg/mL}$ であり、いずれも死亡患者で高かった。生存患者の炎症性サイトカイン量の調整後のベースラインからの変化 (LS mean) は、IFN- β 及び IFN- γ では Day 4 まで、IL-10 では Day 7 まで、L-1 及び TNF- α では Day 15 まで、IL-6 では Day 28 まで低下する傾向がみられた。IL-6 以外は、低下後 Day 28 まで概ね横ばいであった。

V. 治療に関する項目

[安全性]

有害事象の発現率は 86.7% (26/30 名、116 件) で、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 70.0% (21/30 名、40 件) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、発現率が 10%以上の有害事象及びその発現率は、高尿酸血症が 23.3% (7/30 名、7 件)、血中尿酸増加が 20.0% (6/30 名、6 件)、高トリグリセリド血症が 10.0% (3/30 名、3 件) で、いずれも軽度であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 一般使用成績調査（新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症）（実施中）

目的	新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症患者に対するアピガン [®] 錠の安全性及び有効性を確認する。
調査方式	(1) 調査の種類：一般使用成績調査 (2) 登録方式：中央登録方式（プロスペクティブ）で可能な限り全例登録する (3) 回収方法：調査票（紙）
症例数	未定
調査期間等	2018年3月13日～2028年7月31日（予定）
主な評価項目	<p>【安全性】</p> <p>(1) 重要な特定されたリスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ・催奇形性 ・血中尿酸増加による痛風発作 ・劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 <p>(2) 重要な潜在的リスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・肺炎 ・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） ・急性腎障害 ・白血球減少、好中球減少、血小板減少 ・精神神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等） ・出血性大腸炎 <p>(3) 重要な不足情報</p> <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし <p>【有効性】</p> <p>(1) 調査担当医師による有効性評価 調査担当医師が、解熱状況、インフルエンザ症状 7 項目等の臨床経過の改善状況より総合的に有効又は無効で評価する。</p>

V. 治療に関する項目

② 一般使用成績調査（全例調査）（重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症）（実施中）

目的	本調査は承認条件に基づく全例調査として、アビガン [®] 錠の使用実態下における重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
調査方式	(1) 調査の種類：一般使用成績調査 (2) 登録方式：全例調査方式 (3) 回収方法：EDC システム
症例数	調査予定症例数 (安全性解析対象症例数)：340 例
調査期間等	販売開始日 (2024 年 8 月予定) ～調査結果報告書作成日 (2030 年 7 月) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者を対象とした倫理的無償提供期間 (製造販売承認事項一部変更承認取得日 [2024 年 6 月予定] ～薬価収載前日 [2024 年 8 月予定] まで) を含む。
主な評価項目	<p>【安全性検討事項】</p> <p>(1) 血中尿酸増加による痛風発作 (2) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (3) ショック、アナフィラキシー (4) 肺炎 (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) (6) 急性腎障害 (7) 白血球減少、好中球減少、血小板減少 (8) 精神神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) (9) 出血性大腸炎</p> <p>【有効性に関する検討事項】</p> <p>重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者での有効性</p>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

① 承認条件として実施した内容

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

- ・日本人を対象とした承認用法及び用量 (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) における薬物動態試験 (承認用法・用量試験 JP119 試験)(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- ・通常のインフルエンザウイルス感染症を対象として、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を行う臨床試験 (比較試験 US316 試験、比較試験 US317 試験)(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

② 承認条件として実施予定の試験

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

- ・重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者を対象に、アビガン[®]錠の投与早期の重症熱性血小板減少症候群ウイルスゲノム量の経時的推移を検討する製造販売後臨床試験

V. 治療に関する項目

(7) その他

〈重症熱性減少症候群ウイルス感染症〉

SFTS 患者を対象とした JP321 試験では、ファビピラビル投与時の致死率は事前に設定した閾値 12.5%を下回らなかったものの、以下に示した解析データより、ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を低減させる効果があることが示唆された。

① JP321 試験と国内疫学研究データ（外部対照）との致死率の比較³¹⁾

SFTS 患者にファビピラビルを投与した JP321 試験及び医師主導臨床研究の臨床効果（致死率、ウイルス消失日）を検討した。なお、JP321 試験の主たる解析対象集団である mITTE は、発症から 5 日以内の SFTS 患者に限定した集団である。しかし、国内疫学研究データは発症からの経過日数を特に限定していないことから、JP321 試験の mITT を用いて国内疫学研究データと致死率を比較した。JP321 試験及び医師主導臨床研究の臨床効果（致死率、ウイルス消失日）は類似しており、致死率はそれぞれ 13.0% (3/23 名)、17.4% (4/23 名) であったことから、ファビピラビル投与時の SFTS 患者の致死率は約 15%と推定した。また、NESID データ (JP321 試験の閾値)、JP323 転帰調査及び疫学研究 8 報からなる国内疫学研究データの単純平均致死率は 26.4%、各文献等の致死率の推定精度の違いを考慮した DerSimonian-Laird 法による致死率は 24.6% (両側 95%信頼区間：19.6%、29.6%) であったことから、ファビピラビル投与によって SFTS 患者の致死率を約 4 割低減させると推定された。また、ファビピラビル投与時の SFTS 患者の致死率を JP321 試験よりも高い医師主導臨床研究の致死率である 17.4%、非投与時の致死率を DerSimonian-Laird 法による致死率の両側 95%信頼区間下限値の 19.6%と保守的に見積もった場合でも、ファビピラビル投与時の致死率のリスク比の点推定値は 1.0 を下回った。

ファビピラビル投与時の臨床効果

試験名	JP321 試験 (mITT ^a)	医師主導臨床研究
実施時期	2018 年～2019 年	2016 年～2018 年
致死率	13.0% (3/23 名)	17.4% (4/23 名)
ウイルス消失日 ^b (中央値)	投与 7 日目	投与 7 日目

^a 治験に組み入れられ、治験薬 (ファビピラビル) を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団

^b JP321 試験の生存患者 20 名及び医師主導臨床研究の生存患者 19 名の quantitative real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) データから 1250 copies/mL 未満に低下した日 (中央値) を算出

国内疫学研究の致死率一覧

国内疫学研究	実施時期 (西暦)	致死率	単純平均致死率	DerSimonian-Laird 法による致死率 (両側 95%信頼区間)
NESID	2015～2017	12.5% ^a (23/184)	26.4%	24.6% (19.6, 29.6)
JP323 転帰調査 ^b	2013～2018	28.7% ^c (35/122)		
Kato ら ³²⁾	2013～2014	30.6% (15/49)		
Kobayashi ら ³³⁾	2013～2017	27.1% (36/133)		
Yokomizo ら ³⁴⁾	2013～2021	35.1% (61/174)		
Crump ら ³⁵⁾	2013～2018	19.3% (75/388)		
Kawaguchi ら ³⁶⁾	2008～2020	29.8% (14/47)		
Ashizawa ら ³⁷⁾	2013～2019	27.3% (6/22)		
富田 ³⁸⁾	2013～2020	35.7% (5/14)		
Kutsuna ら ³⁹⁾	2013～2021	18.2% (75/412)		

^a 2015 年 1 月～2017 年 9 月までの致死率を JP321 試験の閾値として設定

^b JP321 試験の実施医療機関を対象に 2013 年 3 月～2018 年 11 月の SFTS 患者の診療録から転帰 (生存/死亡) を調査

^c 転帰調査 156 名からファビピラビル投与患者を除外した非投与患者での致死率

V. 治療に関する項目

② JP321 試験と JP322 観察研究の PS マッチング結果⁴⁰⁾

日本人 SFTS 患者におけるファビピラビル (FPV) の有効性を検討するため、FPV 投与の介入試験 (JP321 試験) 及び FPV 非投与で最善の支持療法 (BSC) のみを受けた患者を対象とした後方視的観察研究 (JP322 観察研究) を実施し、両治療群間の比較を行った。観察研究では、介入試験と同一の施設で BSC のみの治療を受けた 20 歳以上の SFTS 患者全員を研究対象とした。介入試験で RT-PCR 法により SFTSV 陽性が確認された 23 名及び観察研究でデータ利用の同意が得られた 78 名を解析対象とし、交絡因子の影響を最小限に抑えるため、プロペンシティスコア (PS) を用いた 1 対 1 のマッチングにより、転帰及び検査所見を比較した。PS は、年齢、性別、体重、発症から治療開始までの期間、合併症の有無、血小板数、白血球数、及び National Early Warning Score (NEWS) の分類⁴¹⁾ を説明変数とするロジスティック回帰モデルを用いて算出した。マッチングの結果、23 組のペアが抽出された。Kaplan-Meier 法により 27 日目までの生存解析を実施した。検査値や炎症性サイトカインなどの縦断的データの解析には、反復測定用混合効果モデルを用いた。

マッチング前の致死率は、FPV 群で 13.0% (3/23 名)、BSC 群で 17.9% (14/78 名) であり、相対リスク比は 0.727 であった。これに対して、マッチング後の致死率は、FPV 群で 13.0% (3/23 名)、BSC 群で 26.1% (6/23 名) となり、相対リスク比は 0.500 (95%信頼区間: 0.142~1.762) となった。FPV 治療開始後、1 例が 2 日目に、2 例が 3 日目に死亡した。FPV 群の患者では、4 日目以降に死亡した例はなかった。BSC 群では、3 例が 4 日目から 9 日目の間に死亡した。FPV 群の生存者における臨床検査値は、より急速に改善する傾向が見られた。この傾向は、PS マッチング後にさらに顕著となった。特に、血球貪食の重症度に関連するフェリチン値は、FPV 群で急速に減少した一方で、BSC 群では 3 日目まで値が上昇し、3 日目から 9 日目にかけて両群間に有意差が認められた (3 日目 : $p = 0.0000$ 、6 日目 : $p = 0.0015$ 、9 日目 : $p = 0.0293$)。フェリチン値の動態は、FPV 群の患者における炎症性サイトカイン濃度の急速な低下と一致していた。

以上の結果より、FPV が SFTS 患者の致死率をほぼ半分に低減させることが示唆された。

PS マッチングを用いたロジスティック回帰モデルによる致死率の比較

	PS マッチング前		PS マッチング後	
	FPV ^b (n = 23)	BSC ^c (n = 78)	FPV (n = 23)	BSC (n = 23)
転帰 (n, 生存/死亡)	20/3	64/14	20/3	17/6
致死率 (95% CI ^a)	13.0% (2.8~33.6)	17.9% (10.2~28.3)	13.0% (2.8~33.6)	26.1% (10.2~48.4)
相対リスク比 (95% CI)	0.727 (0.229~2.311)	— ^d	0.500 (0.142~1.762)	—

^a Clopper-Pearson の信頼区間

^b FPV : ファビピラビル

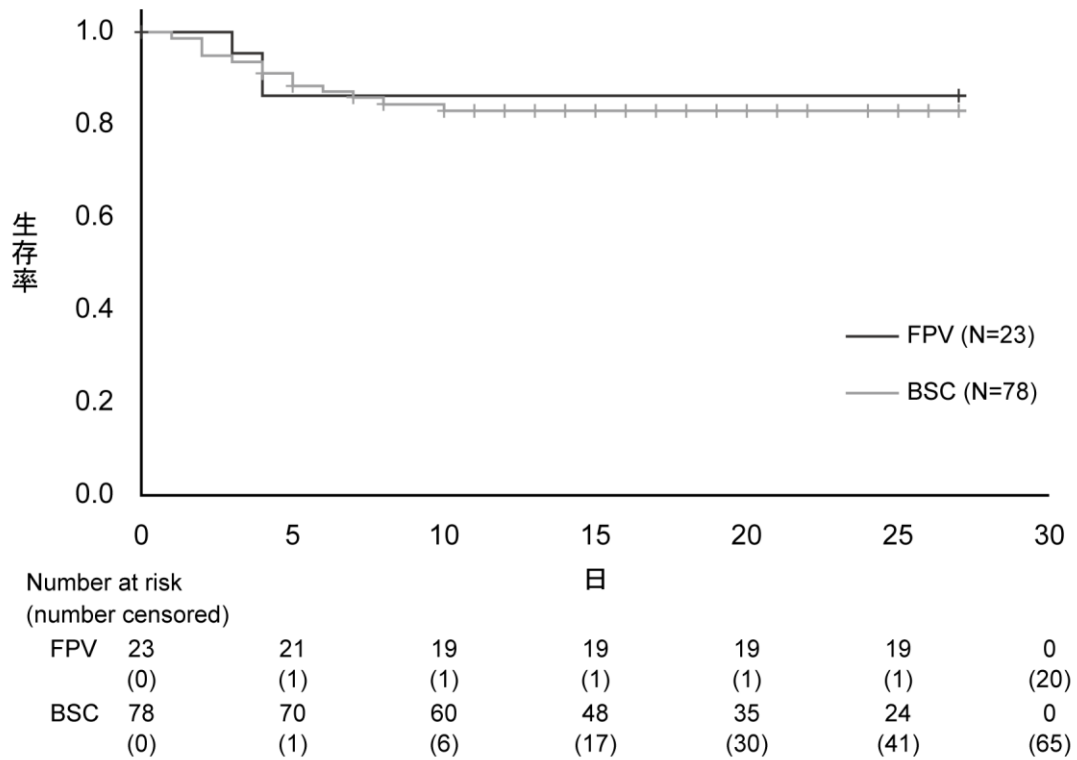
^c BSC : 最善の支持療法

^d — : 致死リスクの相対リスク比は低下したが、登録患者数が少ないため、その差は統計的に有意ではない

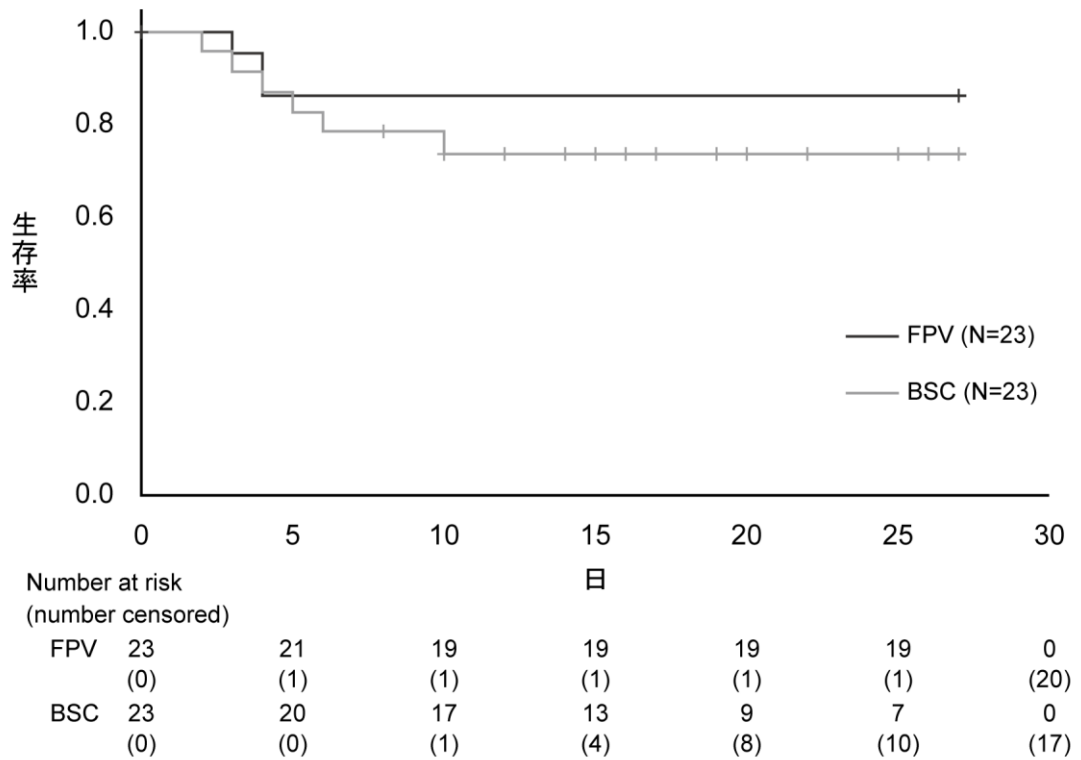
V. 治療に関する項目

PS マッチングの前後における SFTS 患者の Kaplan-Meier 曲線

(A) PS マッチング前



(B) PS マッチング後



V. 治療に関する項目

③ 中国での臨床研究の結果⁴²⁾

中国で実施された SFTS 患者を対象としたデータベース統合解析¹³⁾及びその解析対象となった単盲検ランダム化試験¹¹⁾と JP321 試験及び JP322 観察研究の PS マッチング後の致死率、リスク差及びリスク比を比較した。

データベース統合解析では、ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を非投与の 20.0% (78/390 名) から 9.0% (35/390 名) に有意に低下させ (オッズ比: 0.38、95%信頼区間: 0.23、0.65)、非投与に比べて SFTSV 量を有意に減少させた ($p < 0.001$)。データベース統合解析に先立ち中国で実施された単盲検ランダム化試験でも、ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を 18.3% (13/71 名) から 9.5% (7/74 名) へ半減させ、ウイルス陰性化までの日数 (平均±標準偏差) はファビピラビル投与で 5.6 ± 2.1 日と、対照 (非投与) 群の 6.8 ± 2.8 日より有意に短かった ($p = 0.012$)。

これら中国の致死率低減の程度 (リスク比: 0.449 及び 0.517) は、日本人 SFTS 患者を対象とした JP321 試験と JP322 観察研究のマッチング後の結果 (リスク比: 0.500) と類似していた。なお、致死率はファビピラビル投与の有無に関わらず、中国人 SFTS 患者よりも日本人 SFTS 患者の方が高い傾向がみられた。この傾向は国内疫学研究の致死率が 24.6%であるのに対して、中国で 2096 名の SFTS 患者を対象に実施された前向き観察研究⁴³⁾での致死率は 16.2%であったこととも一致する。この致死率の相違の理由は、日本の SFTS 患者の年齢層が中国よりも高齢であることが指摘されている³⁴⁾。

各試験の致死率、リスク差及びリスク比の比較

試験名	データベース統合解析 (PS マッチング)		単盲検ランダム化試験		JP321 試験/JP322 観察研究 (PS マッチング)	
実施国	中国		中国		日本	
治療薬	ファビピラ ビル	対症療法	ファビピラ ビル	対症療法	ファビピラ ビル	対症療法
致死率	9.0% (35/390)	20.0% (78/390)	9.5% (7/74)	18.3% (13/71)	13.0% (3/23)	26.1% (6/23)
リスク差 ^a	-11.0%		-8.9%		-13.0%	
リスク比 ^b	0.449		0.517		0.500	

^a ファビピラビル - 対症療法

^b ファビピラビル / 対症療法

V. 治療に関する項目

④ 予後予測モデルによる重症度別の有効性⁴⁰⁾

予後予測モデルの NEWS⁴¹⁾、Wang モデル⁴⁴⁾ 及び Jia モデル⁴⁵⁾ に基づき、死亡リスクの高低で層別化したファビピラビル (FPV) 投与群 (JP321 試験) と FPV 非投与の最善の支持療法 (BSC) 群 (JP322 観察研究) の致死率を比較した。予後予測モデルのスコアは、SFTS 患者のベースラインデータから算出された。NEWS は主に救急患者のトリアージのために開発された指標であり、スコア 4 以下を低リスク、5 及び 6 を中リスク、7 以上を高リスクに分類する。Wang モデル及び Jia モデルは、比較的多数の SFTS 患者の測定データからスコアを算出できる予後予測モデルである。Wang モデルは年齢、AST 及び血清クレアチニン値、Jia モデルは年齢、BUN 及び APTT を用いたモデルで、それぞれカットオフ値を 10、0.29 として、患者のスコアがこれらのカットオフ値を超えた場合、予後不良となる可能性が高いとしている。これらのモデルを用いて死亡リスクの程度に応じて患者をサブグループに分類し、致死率を比較した結果、すべてのモデルにおける高リスクのサブグループの致死率が、低リスクのサブグループと比較して高かった。この傾向は、Wang モデル及び Jia モデルで顕著であり、両モデルの致死率は類似していた。両モデルにおける両群間のリスク差は、低リスク患者で約 3%、高リスク患者で約 11%であり、リスク差は高リスク患者において拡大していた。BSC 群における致死率の高い患者を基準とした FPV 群の相対リスクは 0.635~0.690 の範囲にあり、重症度が高い患者に対する FPV の有用性が示唆された。また、いずれのモデルにおいても、FPV 群の低リスクの患者では、死亡例は認められなかった。

病態により層別化した SFTS 患者における致死率の比較

予後予測モデル	死亡リスク	治療	致死率, n (%)	リスク差 (95% CI ^f)	相対リスク (95% CI ^f)
NEWS ^a	低リスク (スコア<5)	FPV ^d (n = 4) BSC ^e (n = 21)	0 (0.0) 4 (19.0)	-19.0 (-50.7~12.6)	— ^g —
	中又は高リスク (スコア≥5)	FPV (n = 18) BSC (n = 29)	3 (16.7) 7 (24.1)	-7.5 (-35.2~20.2)	0.690 (0.204~2.334)
	低リスク (スコア≤10)	FPV (n = 7) BSC (n = 33)	0 (0.0) 11 (3.0)	-3.0 (-17.5~11.5)	— —
Wang モデル ^b	高リスク (スコア>10)	FPV (n = 16) BSC (n = 44)	3 (18.8) 13 (29.5)	-10.8 (-38.5~16.9)	0.635 (0.208~1.940)
	低リスク (スコア≤0.29)	FPV (n = 9) BSC (n = 34)	0 (0.0) 1 (2.9)	-2.9 (-15.6~9.8)	— —
Jia モデル ^c	高リスク (スコア>0.29)	FPV (n = 14) BSC (n = 40)	3 (21.4) 13 (32.5)	-11.1 (-41.8~19.7)	0.659 (0.220~1.977)

^a NEWS : 英国の早期警告スコア (NEWS は救急患者の予後を予測するために用いられ、スコアが高いほど予後不良のリスクが高くなる)

^b Wang's model = $0.002 \times \text{AST} + 0.121 \times \text{Age} + 0.013 \times \text{serum Cr} (\mu\text{mol/L})$

^c Jia's model = $1 / \{1 + e^{-(14.521 + 0.111 \times \text{Age} + 0.245 \times \text{BUN} + 0.089 \times \text{APTT})}\}$

^d FPV : ファビピラビル

^e BSC : 最善の支持療法

^f Yates 補正の χ^2 乗検定に基づく信頼区間

^g — : 致死リスクの相対リスクは低下したが、登録患者数が少ないため、その差は統計的に有意ではない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

本剤と同じ RNA ポリメラーゼ阻害作用をもつ抗インフルエンザウイルス薬はない。
 抗インフルエンザウイルス薬として、ノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、ペラミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）、M2 阻害剤（アマンタジン塩酸塩）、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤（パロキサビル マルボキシル）が承認されている。

2. 薬理作用

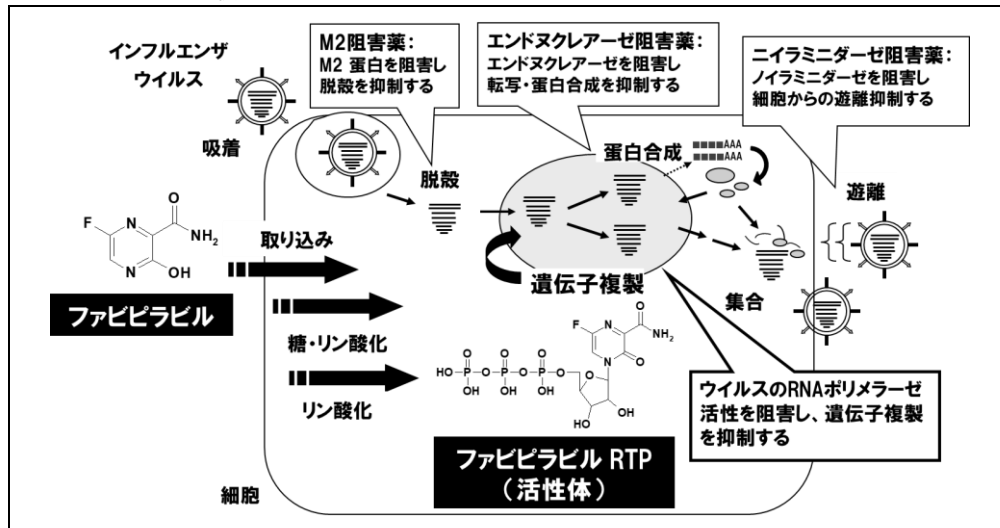
(1) 作用部位・作用機序

細胞内に取り込まれたファビピラビルが細胞内の酵素によりリボシル三リン酸体（以下、ファビピラビル RTP）に代謝され、そのファビピラビル RTP がインフルエンザウイルスの遺伝子複製酵素である RNA ポリメラーゼ（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ）を選択的に阻害する⁴⁶⁾。

ファビピラビルは従来の抗インフルエンザウイルス薬（ノイラミニダーゼ阻害薬、M2 阻害薬、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬）と異なる作用機序を有する。

ファビピラビルと既存薬の作用機序を図に示した。

ファビピラビルの作用機序



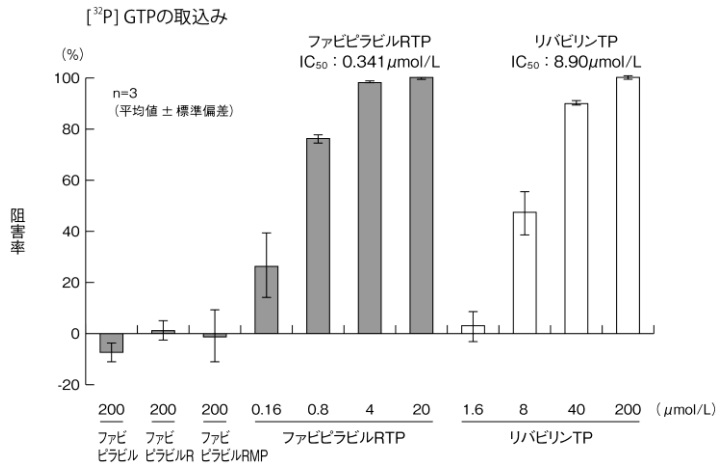
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)⁴⁷⁾

インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ活性に対するファビピラビル及びその細胞内代謝物であるファビピラビルリボシル体（以下、ファビピラビル R）、ファビピラビルリボシルーリン酸体（以下、ファビピラビル RMP）、ファビピラビル RTP の阻害作用について検討した。ファビピラビル RTP は、RNA への³²P]GTP 取込みに対して、0.8 μmol/L の濃度で 50%以上の阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 0.341 μmol/L であった。一方、ファビピラビル、ファビピラビル R 及びファビピラビル RMP は、いずれも 200 μmol/L の濃度で阻害作用を示さなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する阻害作用

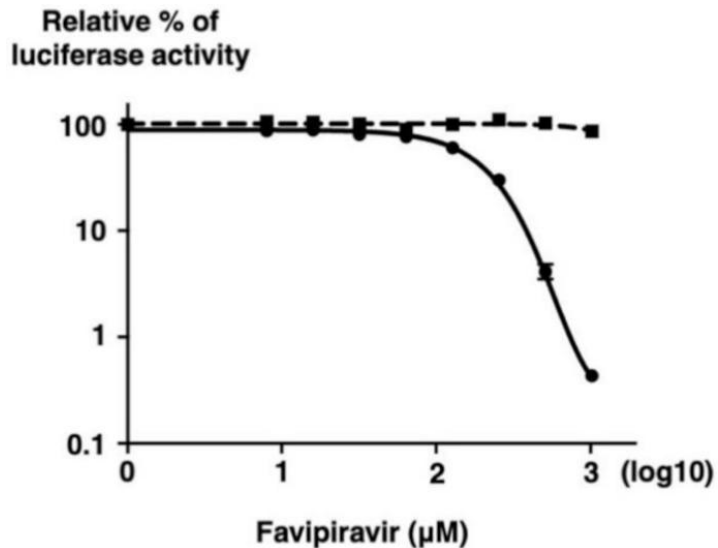


方 法：インフルエンザウイルス A/PR/8/34(H1N1)のウイルス粒子から調製した RNA ポリメラーゼ酵素液を用い、基質として加えた[α -³²P]グアノシン-5'-三リン酸 ([³²P]GTP) の RNA への取込みに対する阻害率を算出した。
 対照薬：インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ活性を阻害することが報告されているリバビリン三リン酸体 (リバビリン TP) を用いた。

2) SFTSV の RNA ポリメラーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)⁴⁸⁾

3 種類のプラスミド (pPolIV-SFTSV-M-eGFPHT、pKS-SFTSV-NP 及び pKS-SFTSV-L) をトランスフェクションした HEK293T 細胞を用いて、ルシフェラーゼ活性を指標に SFTSV の RNA ポリメラーゼに対するファビピラビルの阻害効果を評価した。ファビピラビルは 1000 μmol/L の濃度において、薬剤未処理時と比較して SFTSV の RNA ポリメラーゼ活性を約 2.5 log 阻害した。

SFTSV ミニゲノムアッセイ系におけるファビピラビルの阻害効果



細胞: HEK293T 細胞

試験法: SFTSV RNA ポリメラーゼ活性 (実線) 及び細胞生存率 (点線) を、ルシフェラーゼ活性を指標に検出。

μM: μmol/L

VI. 薬効薬理に関する項目

3) ヒト由来 DNA 及び RNA ポリメラーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)⁴⁷⁾

ヒト由来 DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対するファビピラビル RTP の阻害作用について検討したところ、いずれにおいてもファビピラビル RTP は 1000 $\mu\text{mol/L}$ で 50%以上の阻害作用を示さなかった。

また、ヒト由来 RNA ポリメラーゼIIに対するファビピラビル RTP の阻害作用について検討したところ、ファビピラビル RTP の IC₅₀ 値は 905 $\mu\text{mol/L}$ であり、ヒト由来 RNA ポリメラーゼIIに対する選択比 (インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する IC₅₀ 値との比) は 2650 倍であった。

ファビピラビル RTP はヒト由来 DNA ポリメラーゼやヒト由来 RNA ポリメラーゼに対する阻害作用が弱く、インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼを選択的に阻害した。

ヒト由来 DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対する阻害活性

ヒト由来 DNA ポリメラーゼ	基質	阻害率(%)			
		ファビピラビル RTP ($\mu\text{mol/L}$)		リバビリン TP ($\mu\text{mol/L}$)	
		100	1000	100	1000
α	dGTP	1.61	-1.81	-1.47	63.0
	dTTP	-1.82	-9.12	8.78	65.0
β	dGTP	1.12	13.5	22.7	63.8
	dTTP	-2.36	9.08	23.1	50.8
γ	dGTP	-4.10	11.7	1.54	24.8
	dTTP	1.93	41.2	1.83	27.1

ヒト由来 RNA ポリメラーゼIIに対する阻害活性及び選択比

被験薬	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)		選択比 ^{b)}
	ヒト由来 RNA ポリメラーゼII	インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ ^{a)}	
ファビピラビル RTP	905	0.341	2650
リバビリン TP	849	8.90	95.4

a) インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼの IC₅₀ 値は、^[32P]GTP を基質とした値を用いた。

b) ヒト由来 RNA ポリメラーゼIIに対する IC₅₀ 値/インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する IC₅₀ 値

方 法：ヒト由来 DNA ポリメラーゼに対する阻害作用については基質に[8-³H]デオキシグアノシン-5'-三リン酸 (^{[3}H]dGTP) 及び[methyl-³H]チミジン-5'-三リン酸 (^{[3}H]dTTP) を用い、ヒト由来 RNA ポリメラーゼIIに対する阻害作用については基質に^{[3}H]GTP を用いて、酵素反応生成物の放射線量を測定した。

対照薬：インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ活性を阻害することが報告されているリバビリン三リン酸体 (リバビリン TP) を用いた。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 各種ウイルス株に対する抗ウイルス活性 (*in vitro*)

① A、B 及び C 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性⁴⁷⁾

A、B 及び C 型インフルエンザウイルスの実験室株に対する抗ウイルス活性を測定したところ、ファビピラビルの EC₅₀ 値は 0.014~0.55 µg/mL であり、ファビピラビルは A、B 及び C 型のインフルエンザウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を示した。

A、B 及び C 型インフルエンザウイルス実験室株に対する抗ウイルス活性

型	株名	EC ₅₀ 値 (µg/mL)		
		ファビピラビル	オセルタミビル カルボン酸	アマンタジン
A (H1N1)	A/PR/8/34	0.11	0.0060	36
	A/FM/1/47	0.14	0.0032	0.34
	A/NWS/33	0.10	0.0013	48
	A/Yamagata/120/86	0.050	0.029	2.3
	A/Suita/1/89	0.022	0.0018	29
A (H2N2)	A/Kaizuka/2/65	0.014	2.0	0.25
	A/Okuda/57	0.016	0.00029	0.28
	A/Japan/305/57	0.24	0.00043	0.068
	A/Takatsuki/4/65	0.029	0.00014	0.16
A (H3N2)	A/Port Chalmers/1/73	0.55	0.00037	0.32
	A/Aichi/2/68	0.12	0.0065	0.20
	A/Ibaraki/1/90	0.34	0.00033	0.63
	A/Kitakyushu/159/93	0.35	0.00034	> 100
B	B/Nagasaki/1/87	0.042	0.0050	> 100
	B/Guandong/5/94	0.053	0.031	> 100
	B/Mie/1/93	0.039	0.015	35
C	C/Taylor/1233/47	0.13	> 100	19

宿主細胞：MDCK 細胞 (A 型及び B 型インフルエンザウイルス； 5×10^5 cells/well、C 型インフルエンザウイルス； 3.75×10^5 cells/well)

接種ウイルス量：60 PFU/well 又は 50 PFU/well となるよう接種した。

試験法：プラーク減少法

対照薬：オセルタミビルカルボン酸 (オセルタミビルリン酸塩の活性体) 及びアマンタジン塩酸塩

② 既存の抗インフルエンザウイルス薬耐性株並びに高病原性株を含む各種インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性

1992~2013 年分離の、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、ザナミビル、ペラミビル及びラニナミビルに対する耐性株を含む季節性インフルエンザウイルス、並びに高病原性を含む各種インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性を測定した。ファビピラビルは従来の季節性インフルエンザウイルスだけでなく、2009 年に発生したインフルエンザウイルス A (H1N1) 2009、豚由来並びに高病原性株を含む鳥由来の各種インフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を示した。また、ファビピラビルは、既存薬耐性インフルエンザウイルスに対して交差耐性を示さなかった。

季節性 A 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性⁴⁷⁾

型	株名	EC ₅₀ 値 (µg/mL)		
		ファビピラビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{a)}	アマンタジン
A (H1N1)	A/Osaka/681/98	0.096	> 100	> 30
	A/Osaka/103/2000	0.078	0.014	> 30
	A/Osaka/124/2000	0.080	0.0077	> 30
	A/Osaka/12/92	0.067	0.0092	> 30
A (H3N2)	A/Osaka/981/99	0.21	0.017	0.16
	A/Osaka/1480/96	0.27	0.0042	0.63
	A/Osaka/179/2000	0.31	1.8	0.22
	A/Osaka/169/2000	0.28	1.3	0.22

宿主細胞：MDCK 細胞 (5×10^5 cells/well)

接種ウイルス量：60 PFU/well となるよう接種した。

試験法：プラーク減少法

a) オセルタミビルリン酸塩の活性体

VI. 薬効薬理に関する項目

薬剤耐性を含む季節性インフルエンザウイルス A (H1N1)、A (H3N2) 及び B に対する
ファビピラビルの抗ウイルス活性⁴⁹⁾

型	株名	感受性 ^{a)}			M2 変異	NA 変異 ^{b)}	ファビピラビル EC ₅₀ 値 (µg/mL)
		A	B	C			
A (H1N1)	A/Georgia/17/2006	S	S	S	— ^{c)}	—	0.23
	A/Georgia/20/2006	S	R	S	—	H274Y	0.40
	A/California/27/2007	S	S	S	—	—	0.57
	A/New Jersey/15/2007	S	R	S	—	H274Y	0.77
	A/Ecuador/5179/2008	S	S	S	—	—	0.39
	A/Santiago/5248/2008	S	R	R	—	D198E	0.74
	A/Brazil/1067/2008	S	S	S	—	—	0.29
	A/Brazil/1633/2008	S	R	R	—	Q136K	0.13
	A/Luhansk/18/2008	R	R	S	G34E	H274Y	0.46
	A/New York/34/2008	S	S	S	L26I	—	0.03
	A/Washington/10/2008	R	S	S	S31N	—	0.51
	A/Florida/21/2008	S	R	S	—	H274Y	0.25
	A/Wisconsin/16/2008	S	R	S	—	H274Y	0.45
	A/North Carolina/02/2009	R	S	S	S31N	—	0.79
A/Idaho/01/2009	S	R	S	—	H274Y	0.46	
A (H3N2)	A/Wuhan/395/1995-like	S	S	S	—	—	0.94
	A/Wuhan/395/1995-like	S	R	S	—	E119V	0.85
	A/Bethesda/956/2006	R	R	R	S31N	R292K	0.19
	A/Washington/01/2007	R	S	S	S31N	—	0.70
	A/Texas/12/2007(clone)	R	R	S	S31N	E119I	0.62
	A/Texas/12/2007(clone)	R	R	S	S31N	E119V	0.82
	A/Florida/01/2009	R	S	S	S31N	—	0.07
	A/New Hampshire/01/2009	R	S	S	S31N	—	0.64
	A/Massachusetts/03/2009	R	S	S	S31N	—	0.66
B	B/Memphis/20/1996	R	S	S	N/A ^{d)}	—	0.19
	B/Memphis/20/1996	R	R	R	N/A	R152K	0.09
	B/Rochester/01/2001	R	S	S	N/A	—	0.22
	B/Rochester/01/2001	R	R	S	N/A	D198N	0.27
	B/New York/22/2008	R	S	S	N/A	—	0.83
	B/Illinois/03/2008	R	R	R	N/A	E119A	0.47
	B/Illinois/47/2005	R	S	S	N/A	—	0.63
	B/Michigan/20/2005	R	R	S	N/A	H274Y	0.79

宿主細胞：MDCK 細胞、試験法：ブランク減少法

a) 薬剤感受性にかかわる遺伝子に変異が認められた場合 R (耐性)、変異が認められない場合 S (感受性) と分類した。

A：アダマンタン、B：オセルタミビル、C：ザナミビル

b) ノイラミニダーゼ変異

c) —：非検出

d) N/A：非適用

VI. 薬効薬理に関する項目

インフルエンザウイルス A (H1N1) 2009 及び A (H5N1) を含む A 型株に対する
ファビピラビルの抗ウイルス活性⁴⁹⁾

型	株名	感受性 ^{a)}			M2 変異	NA 変異 ^{b)}	ファビピラビル EC ₅₀ 値 (µg/mL)
		A	B	C			
A (H1N1) (2009)	A/Mexico/4604/2009	R	S	S	V28I, S31N	— ^{c)}	0.19
	A/California/04/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.31
	A/California/05/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.13
	A/California/07/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.22
	A/New York/18/2009	R	S	S	V28I, S31N	—	0.14
	A/Illinois/10/2009	R	R	S	V28I, S31N	H274Y	3.53
	A/Washington/29/2009	R	R	S	V28I, S31N	H274Y	1.04
A (H2N2)	A/Ann Arbor/6/1960	S	S	S	—	—	0.06
A (H1N1)	A/South Dakota/03/2008 ^{d)}	S	S	S	—	—	0.13
	A/Texas/14/2008 ^{d)}	S	S	S	V27T, V28D	—	0.71
A (H1N2)	A/Michigan/09/2007 ^{d)}	S	S	S	V27I, V28D	—	0.35
A (H4N2)	A/turkey/Minnesota/833/1980	S	S	S	—	—	0.15
	A/turkey/Minnesota/833/1980	S	S	R	—	E119G	0.14
A (H5N1)	A/duck/Vietnam/NCVD93/ 2007(clade 2.3.4)	S	S	S	—	—	0.25
	A/duck/Vietnam/NCVD94/ 2007(clade 2.3.4)	S	R	R	—	I117V	0.53
	A/chicken/Vietnam/NCVD103/ 2007(clade 2.3.4)	S	S	S	—	I222T	0.20
	A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) ^{e)}	R	S	S	L26I, S31N	—	0.82
	A/Vietnam/HN30408/2005 H274Y(clade 1) ^{e)}	R	R	S	L26I, S31N	H274Y	0.65
	A/Vietnam/HN30408/2005 N294S(clade 1) ^{e)}	R	R	R	L26I, S31N	N294S	0.21
A (H7N2)	A/turkey/VA/4529/2002	S	S	S	—	—	0.24
	A/New York/107/2003 ^{e)}	R	S	S	V28A, S31N	—	1.60

宿主細胞：MDCK 細胞、試験法：プラーク減少法

a) 薬剤感受性にかかわる遺伝子に変異が認められた場合 R (耐性)、変異が認められない場合 S (感受性) と分類した。

A：アダマンタン、B：オセルタミビル、C：ザナミビル

b) ノイラミニダーゼ変異

c) —：非検出

d) ヒト分離豚由来株

e) ヒト分離鳥由来株

サーベイランス基準に基づくアダマンタン、オセルタミビル、ザナミビル耐性株
に対するファビピラビルの抗ウイルス活性⁴⁹⁾

耐性型 ^{a)}			株数	ファビピラビル EC ₅₀ 値 (µg/mL)
アダマンタン	オセルタミビル	ザナミビル		
S	S	S	14	0.03–0.94
R	S	S	17	0.07–1.60
S	R	S	6	0.25–0.85
S	S	R	1	0.14
R	R	S	8	0.27–3.53
S	R	R	3	0.13–0.74
R	R	R	4	0.09–0.47

a) 薬剤感受性にかかわる遺伝子に変異が認められた場合 R (耐性)、変異が認められなかった場合 S (感受性) と分類した。

VI. 薬効薬理に関する項目

薬剤耐性インフルエンザウイルスに対するファビピラビルの抗ウイルス活性⁵⁰⁾

型/亜型	ウイルス株名 -NA 遺伝子変異部位	薬剤及び感受性					ファビピラビルへの感受性	
		O	Z	P	L	A	EC ₅₀ (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)
A (H1N1) pdm09	A/Chiba/1017/2009-H275Y	HRI	NI	HRI	NI	R	3.66 ± 0.04	0.43 ± 0.09
	A/Chiba/1016/2009-Wild	NI	NI	NI	NI	R	3.55 ± 0.06	0.35 ± 0.16
A (H3N2)	A/Fukui/45/2004-E119V	RI	NI	NI	NI	S	9.83 ± 0.03	0.16 ± 0.07
	A/Fukui/20/2004-Wild	NI	NI	NI	NI	S	12.17 ± 0.08	0.14 ± 0.05
	A/Kagoshima/2/2012-R292K	HRI	RI	HRI	NI	R	12.05 ± 0.05	0.22 ± 0.08
	A/Kagoshima/4/2012-Wild	NI	NI	NI	NI	R	16.17 ± 0.04	0.22 ± 0.01
A (H7N9)	A/Shanghai/1/2013-R292K	HRI	RI	HRI	RI	R	38.72 ± 0.13	Not tested
	A/Shanghai/1/2013-Wild	NI	NI	NI	NI	R	20.65 ± 0.03	Not tested
B	B/Perth/211/2001-D197E	RI	RI	RI	NI	—	2.92 ± 0.05	0.45 ± 0.02
	B/Perth/211/2001-Wild	NI	NI	NI	NI	—	3.28 ± 0.04	0.99 ± 0.01

O: オセルタミビル、 Z: ザナミビル、 P: ペラミビル、 L: ラニナミビル、 A: アダマンタン

HRI: highly reduced inhibition、 RI: reduced inhibition、 NI: normal inhibition

S: sensitive、 R: resistant、 —: 非適応

EC₅₀: CPE 法での 50%活性値 (平均値±SD)、 IC₅₀: プラーク法での 50%活性値 (平均値±SD)

③ SFTSV の各種臨床分離株に対する抗ウイルス活性²⁵⁾

国内及び中国の主要な遺伝子型を含む SFTSV の各種臨床分離株に対するファビピラビルの抗ウイルス活性を、Yield Reduction 法により測定した。ファビピラビルは、評価したすべての SFTSV の臨床分離株に対して抗ウイルス活性を示し、その IC₉₀ 値は 14.83~38.73 μmol/L (2.33~6.08 μg/mL)、IC₉₉ 値は 48.20~79.40 μmol/L (7.57~12.47 μg/mL) であった。

各種 SFTSV 臨床分離株に対するファビピラビルの抗ウイルス活性

Strain	遺伝子型 (M segment)	IC ₉₀ μmol/L (μg/mL)	IC ₉₉ μmol/L (μg/mL)
SPL010 (Reference)	J1	22.78 (3.58)	58.51 (9.19)
SPL004	J3	26.22 (4.12)	70.05 (11.00)
SPL005	J1	29.88 (4.69)	56.16 (8.82)
SPL030	J1	20.27 (3.18)	48.26 (7.58)
SPL035	J1	30.08 (4.73)	60.91 (9.57)
SPL100	J2	14.83 (2.33)	52.69 (8.28)
SPL010-2 (Reference)	J1	14.79 (2.32)	32.39 (5.09)
SPL179	C5	21.48 (3.38)	62.66 (9.84)
SPL193	C4	36.47 (5.73)	72.55 (11.40)
SPL230	J3	34.21 (5.38)	79.40 (12.47)
SPL238	C3	38.73 (6.08)	69.64 (10.94)
HB29	C3	25.54 (4.01)	48.20 (7.57)

細胞: Vero 細胞 試験法: Yield Reduction 法

Reference: 精度管理株

IC₉₀: 90%ウイルス量抑制濃度、IC₉₉: 99%ウイルス量抑制濃度

VI. 薬効薬理に関する項目

5) 実験的感染モデル*における治療効果 (*in vivo*)

① マウス感染モデルにおける肺内ウイルス増殖抑制効果⁵¹⁾

ファビピラビルは、5 mg/kg/日以上での投与量を1日2回5日間経口投与することにより、肺内ウイルスの増殖を対照群に比べ有意に抑制した。肺内ウイルス量を90%増殖抑制する投与量は16 mg/kg/日であった。

マウス感染モデルにおける肺内ウイルス増殖抑制効果

株名 [感染価]	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	肺内ウイルス量 ^{a)} (Log PFU/肺)	90%増殖抑制投与量 ^{b)} [95%信頼区間] (mg/kg/日)
A/Osaka/5/70 (H3N2) [3×10 ³ PFU/マウス]	対照 (0.5%メチルセル ロース溶液)	—	7.0±0.11	—
	ファビピラビル	5	6.7±0.21***	16 [13~28]
		10	6.4±0.14***	
		15	6.1±0.12***	
		30	5.5±0.12***	

動物種：雌性 BALB/c マウス、6 週齢、n=8、投与：1 日 2 回、5 日間

a) 感染 5 日後、最終投与から 6 時間後の肺内ウイルス量

b) 計算には SAS release 8.2 (SAS インスティテュートジャパン) の Dx 計算 (ロジスティック曲線のあてはめ) を用いた。

*** : p<0.001 vs. 対照群 (ダネット検定)

方法：インフルエンザウイルス A/Osaka/5/70 (H3N2) のウイルス液 50 μL を雌性 BALB/c マウス (6 週齢、n=8) の鼻腔内に接種することにより感染を惹起した。投与量 5、10、15 及び 30 mg/kg/日のファビピラビルを感染 1 時間後より 1 日 2 回、5 日間経口投与し、最終投与から 6 時間後の肺内ウイルス量を測定し、肺内ウイルス量を 90%抑制する投与量を求めた。

② インフルエンザウイルス A (H7N9) 及び A (H1N1) 2009 に対する治療効果 (マウス)^{52, 53)}

インフルエンザウイルス A (H7N9) 及び A (H1N1) 2009 において、ファビピラビルは 60 mg/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。

方法：各種インフルエンザウイルスを雌性 BALB/c マウスに鼻腔内接種し感染させ、感染の 1 時間後又は 2 時間後よりファビピラビルを 5 日間経口投与した。その後、MDCK 細胞を用いて肺内ウイルス量をブランク法により測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ インフルエンザウイルス A (H3N2) 及び A (H5N1) に対する治療効果 (マウス) ⁴⁷⁾

季節性インフルエンザウイルス A (H3N2) 及び鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 感染マウスにおいて、ファビピラビルは 30 mg/kg/日以上での投与量で 5 日間経口投与した場合に、対照群に比べ有意な治療効果を示した。

鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 感染マウスにおいては、ファビピラビルは 33 mg/kg/日の投与で全例が生じた。

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ける治療効果

株名 [感染価]	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	生存例数 ^{a)}	投与方法
A/Victoria/3/75 (H3N2) [LD ₁₀₀] ^{b)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	0/20	1 日 4 回、5 日間
	ファビピラビル	1	0/10	
		3	0/10	
		10	1/10	
30		7/10***		
	100	10/10***		
	300	10/10***		
	オセルタミビルリン酸塩	10 ^{c)}	5/10**	1 日 2 回、5 日間
A/Osaka/5/70 (H3N2) [3×10 ³ PFU/マウス]	対照 (0.5%メチルセルロース 溶液)	—	0/10	1 日 2 回、5 日間
	ファビピラビル	10	1/10	
		30	9/10 ^{§§§}	
100		9/10 ^{§§§}		
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^{b)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	0/20	1 日 2 回、5 日間
	ファビピラビル	3	0/10	
		10	2/10	
		30	8/10***	
		100	10/10***	
300		10/10***		
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^{b)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	0/20	1 日 4 回、5 日間
	ファビピラビル	33	10/10***	
		100	10/10***	
		300	10/10***	
	オセルタミビルリン酸塩	20 ^{c)}	2/10	1 日 2 回、5 日間

動物種：雌性 BALB/c マウス、6 週齢又は体重 18~21 g、n=10 又は 20

a) 感染 21 日目までの生存例数、b) 100%致死感染量、c) オセルタミビル換算

** : p<0.01、*** : p<0.001 vs. 対照群 (イエーツ補正カイ二乗検定)

§§§ : p<0.001 vs. 対照群 (カプランマイヤー法、ログランク検定)

方 法：マウスに対して致死性を示すインフルエンザウイルス A/Victoria/3/75 (H3N2)、A/Osaka/5/70 (H3N2) 及び A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) のウイルス液 50 µL を雌性 BALB/c マウス (6 週齢又は体重 18~21 g、n=10 又は 20) の鼻腔内に接種することにより感染を惹起した。投与量 1~300 mg/kg/日までのファビピラビルを感染 1 時間後より 1 日 2 回又は 4 回、5 日間経口投与し、感染 21 日後までの生存例数を観察した。

対照薬：オセルタミビルリン酸塩；10 mg/kg/日 (活性体オセルタミビルカルボン酸の AUC が臨床用量 [75 mg×2 回] に相当する量) 又は 20 mg/kg/日を感染後 1 時間より、1 日 2 回、5 日間経口投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

④ 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する治療効果（マウス）⁴⁷⁾

ヒトより分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 感染マウスにおいて、ファビピラビルを5日間経口投与した場合、30、60及び100 mg/kg/日のいずれの投与量でも対照群に比べ有意な治療効果を示したが、生存例は半数以下であった。7日間投与した場合、ファビピラビルは60 mg/kg/日以上で投与量で対照群に比べ有意な治療効果を示し、生存例は半数以上であった。特に100 mg/kg/日の投与量でマウスは全例生存した。

高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) による
マウス感染モデルにおける治療効果

株名 [感染価]	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	生存例数 ^{a)}	
			投与方法	
			1日2回 5日間	1日2回 7日間
A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) [約18 PFU/マウス] ^{b)}	対照 (0.5%メチルセル ロース溶液)	—	0/10	0/10
	ファビピラビル	30	2/10*	4/10
		60	4/10***	6/10**
		100	2/10***	10/10***
オセルタミビル リン酸塩	20 ^{c)}	2/10*	2/10	

動物種：雌性 BALB/c マウス、6 週齢、n=10

a) 感染 21 日目までの生存例数、b) 50%致死量の 10 倍相当、c) オセルタミビル換算

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 vs. 対照群 (カプランマイヤー法、ログランク検定)

方 法：ヒトより分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) のウイルス液 50 µL を雌性 BALB/c マウス (6 週齢、n=10) の鼻腔内に接種することで感染を惹起した。投与量 30、60 及び 100 mg/kg/日のファビピラビルを感染 1 時間後より 1 日 2 回、5 日間又は 7 日間経口投与し、感染 21 日後までのマウスの生存例数を観察した。

対照薬：オセルタミビルリン酸塩；投与量は 20 mg/kg/日 (活性体オセルタミビルカルボン酸の AUC が臨床用量 [75 mg×2 回] に相当する量の倍量) とし、ファビピラビルと同様のスケジュールで経口投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ マウス感染モデルにおける治療効果に及ぼす投与開始時期の影響⁴⁷⁾

ファビピラビルは季節性インフルエンザウイルス A (H1N1) 及び B 感染マウスにおいて、300 mg/kg/日の投与量で、初回投与を感染 60 あるいは 72 時間後まで遅延しても、対照群に比べ有意な治療効果を示した。また、鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 感染マウスにおいては、初回投与を感染 120 時間後まで遅延しても、対照群に比べ有意な治療効果を示した。

各種インフルエンザウイルスによるマウス感染モデルにおける
ファビピラビルの治療効果に及ぼす投与開始時間の影響

株名 [感染価]	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	初回投与 開始時間 (hr)	生存例数 ^{a)}	投与方法
A/New Caledonia/20/99 (H1N1) [LD ₁₀₀] ^{b)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	1	1/20	1日4回 5日間
	ファビピラビル	300	1 24 36 48 60 72	10/10*** 9/10*** 5/10** 7/10*** 4/10* 1/10	
	オセルタミビル リン酸塩	10 ^{d)}	1	0/10	
A/NWS/33 (H1N1) [LD ₉₀] ^{c)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	1	2/20	1日4回 5日間
	ファビピラビル	300	1 48 60 72	10/10*** 10/10*** 10/10*** 10/10***	
	オセルタミビル リン酸塩	10 ^{d)}	1	10/10***	
B/Sichuan/379/99 [LD ₁₀₀] ^{b)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	1	0/20	1日4回 5日間
	ファビピラビル	300	1 48 60 72	10/10*** 10/10*** 10/10*** 9/10***	
	オセルタミビル リン酸塩	10 ^{d)}	1	10/10***	
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^{b)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	1	0/20	1日4回 5日間
	ファビピラビル	300	1 24 36 48 60	10/10*** 10/10*** 9/9*** 9/10*** 10/10***	
	オセルタミビル リン酸塩	20 ^{d)}	1	2/10	
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^{b)}	対照 (0.4%カルボキシメチル セルロース溶液)	—	72	0/20	1日4回 5日間
	ファビピラビル	300	72 84 96 120	9/10*** 10/10*** 8/9*** 3/10*	

動物種：雌性 BALB/c マウス、体重 18~21 g、n=10 又は 20

a) 感染 21 日目までの生存例数、b) 100%致死感染量、c) 90%致死感染量、d) オセルタミビル換算

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 vs. 対照群 (イエーツ補正カイ二乗検定)

方 法：致死量のインフルエンザウイルス A (H1N1)、A (H5N1) 及び B のウイルス液 50 µL を雌性 BALB/c マウス (体重 18~21 g、n=10 又は 20) の鼻腔内に接種し、感染を惹起した。ファビピラビルの初回投与は、感染 1、24、36、48、60、72、84、96 あるいは 120 時間後に開始し、300 mg/kg/日を 1 日 4 回、5 日間経口投与して、感染 21 日後までの生存例数を観察した。

対照薬：オセルタミビルリン酸塩；10 mg/kg/日 (活性体オセルタミビルカルボン酸の AUC が臨床用量 [75mg×2 回]に相当する量) 又は 20 mg/kg/日を感染 1 時間後より 1 日 2 回、5 日間経口投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑥ 免疫不全マウス感染モデルにおける治療効果⁵⁴⁾

免疫機構が低下した重症複合型免疫不全 (SCID) マウスを用いた感染モデルにおいて、ファビピラビルは 30 mg/kg/日以上 の投与量で対照群に比べ有意な治療効果を示した。

インフルエンザウイルス A/Aichi/2/68 (H3N2) による SCID マウス感染モデルにおける治療効果

株名 [感染価]	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	生存例数 ^{a)}	投与方法
A/Aichi/2/68 (H3N2) [7.8×10 ⁴ PFU/マウス]	対照 (0.5%メチルセル ローズ溶液)	—	0/10	1日2回、14日間
	ファビピラビル	10	0/10	
		30	8/10***	
		60	9/10***	
		100	10/10***	
オセルタミビル リン酸塩	10 ^{b)} 20 ^{b)}	0/10 0/10		

動物種：雌性 C.B-17/Icr-scid/scidJcl マウス、7 週齢、n=10

a) 感染 21 日目までの生存例数、b) オセルタミビル換算

*** : p<0.001 vs. 対照群 (カプランマイヤー法、ログランク検定)

方 法：重症複合型免疫不全 (SCID) マウス (雌性、7 週齢) の鼻腔内にインフルエンザウイルス A/Aichi/2/68 (H3N2) のウイルス液を 50 μL 接種し、感染を惹起した。ファビピラビルの 10、30、60 及び 100 mg/kg/日を感染 1 時間後より 1 日 2 回、14 日間経口投与し、感染 21 日後までの生存例数を観察した。

対照薬：オセルタミビルリン酸塩；10 mg/kg/日 (活性体オセルタミビルカルボン酸の AUC が臨床用量[75mg×2 回]に相当する量) 及び 20 mg/kg/日をファビピラビルと同様のスケジュールで経口投与した。

⑦ 高病原性鳥インフルエンザウイルスによるカニクイザル感染モデルにおける有効性評価⁵⁵⁾

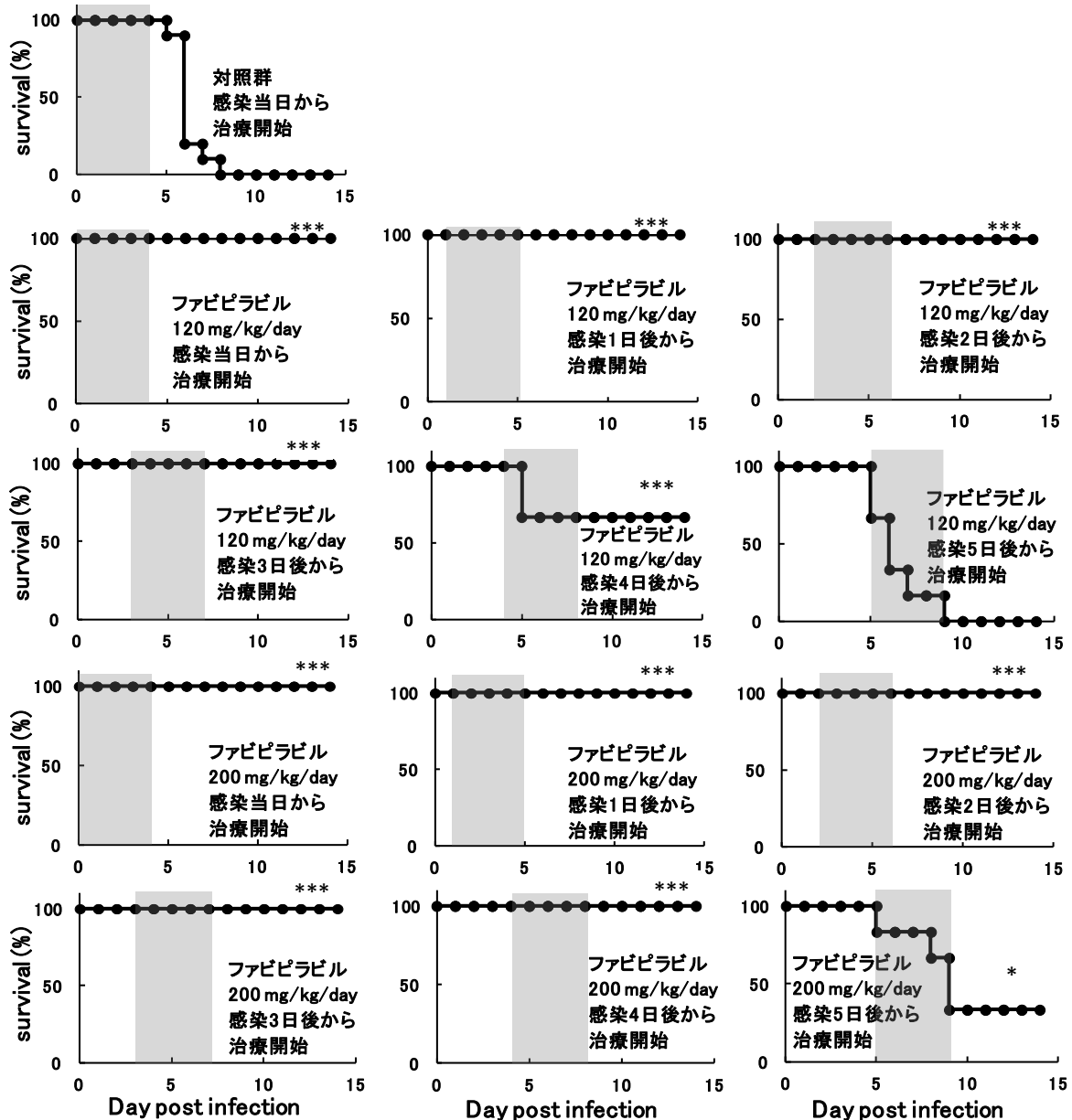
高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) のサル感染モデルにおいて、連日麻酔下で本剤を 1 日 1 回経口投与した後、一部の個体で死亡例が認められた。この試験では期待した血中濃度が得られず、生存例を含めて本剤の有効性は評価できなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑧ SFTSV 感染マウスモデルにおける治療効果⁵⁶⁾

SFTSV 感染マウスモデルに対する治療効果を生存率、体重変化及び血中ウイルス RNA 量を指標に検討した。投与量は、本薬の初回承認用量 (1600/600 mg BID) 相当である 120 mg/kg/日、及び SFTS 治療薬としての本申請用量 (1800/800 mg BID) 相当である 200 mg/kg/日とし、1 日 2 回 5 日間経口投与を行った。感染当日から投与を開始した場合だけでなく、体重減少が進行してから投与を開始した場合でも生存率の改善が認められた。また、対照群では感染後から経日的な血中ウイルス RNA 量の増加が認められたが、ファビピラビル投与群では投薬開始後から経日的な血中ウイルス RNA 量の減少傾向が認められた。

SFTSV 感染マウスモデルに対する生存率を指標とした治療効果



動物種：マウス、IFNAR^{-/-}C57BL/6、雄性、8~10 週齢、6 匹/群 (対照群のみ 10 匹/群)

感染ウイルス：SFTSV SPL010 株

接種ウイルス量：10⁶ TCID₅₀

投与方法：感染後 1 時間、1、2、3、4 及び 5 日目よりそれぞれ投与を開始し、1 日 2 回、5 日間経口投与。

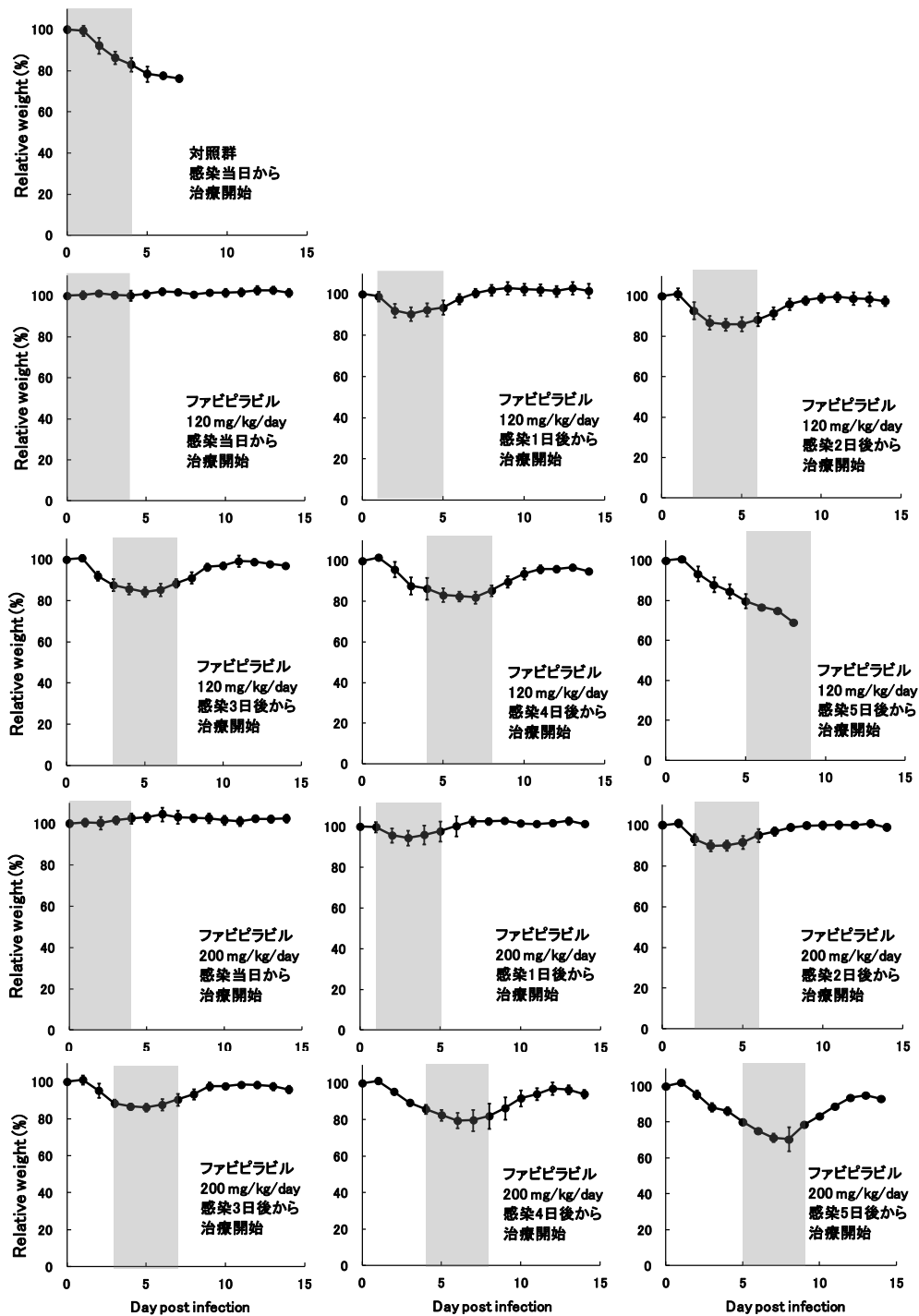
測定法：感染後 14 日目までの生存数 (肉眼的観察)

検定：***; p < 0.001, *; p < 0.05 対 対照群 (カプランマイヤー法ログランク検定)

網掛けは投与期間を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

SFTSV 感染マウスモデルに対する体重変化を指標とした治療効果



動物種：マウス、IFNAR^{-/-}C57BL/6、雄性、8~10 週齢、6 匹/群 (対照群のみ 10 匹/群)

感染ウイルス：SFTSV SPL010 株

接種ウイルス量： 10^6 TCID₅₀

投与方法：感染後 1 時間、1、2、3、4 及び 5 日目よりそれぞれ投与を開始し、1 日 2 回、5 日間経口投与。網掛けは投与期間を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

SFTSV 感染マウスモデルに対する血中ウイルス RNA 量を指標とした治療効果

被験物質	総投与量 (mg/kg/日)	投与開始日	血中ウイルス RNA 量 (Log ₁₀ copy/mL)			
			day 2	day 4	day 7 ^a	day 11 ^a
対照群	—	day 0	5.8	6.5	7.6	N.T.
ファビピラビル	120	day 0	2.9**	3.2***	< 2.7	< 2.7
	120	day 1	5.0	5.0	3.6	3.6
	120	day 2	5.9	5.0*	4.1	3.7
	120	day 3	5.5	4.9*	3.8	3.3
	120	day 4	5.6	5.8	4.5	3.4
	120	day 5	6.1	6.1	5.8	N.T.
	200	day 0	3.3**	3.2***	< 2.7	< 2.7
	200	day 1	5.4	4.4**	3.7	3.4
	200	day 2	5.8	4.5***	4.0	< 2.7
	200	day 3	5.9	5.0*	4.3	3.4
	200	day 4	5.4	6.0	5.2	3.4
	200	day 5	5.4	5.9	6.1	3.9

動物種：マウス、IFNAR^{-/-}C57BL/6、雄性、8~10 週齢、6 匹/群 (対照群のみ 10 匹/群)

感染ウイルス：SFTSV SPL010 株

接種ウイルス量：10⁶ TCID₅₀

投与方法：感染後 1 時間、1、2、3、4 及び 5 日目よりそれぞれ投与を開始し、1 日 2 回、5 日間経口投与。

血中ウイルス RNA 量：感染後 2、4、7 及び 11 日目の血液を採取し、ウイルス RNA 抽出後リアルタイム PCR により測定した
検定：***; p < 0.001, **; p < 0.01, *; p < 0.05 対 対照群 (ノンパラメトリック Tukey 検定)

a: 対照群の例数が 1 以下となったため、検定結果を不採用とした。

N.T.: not tested

VI. 薬効薬理に関する項目

⑨ SFTS 感染 STAT2 ノックアウトハムスターモデルにおける治療効果⁵⁷⁾

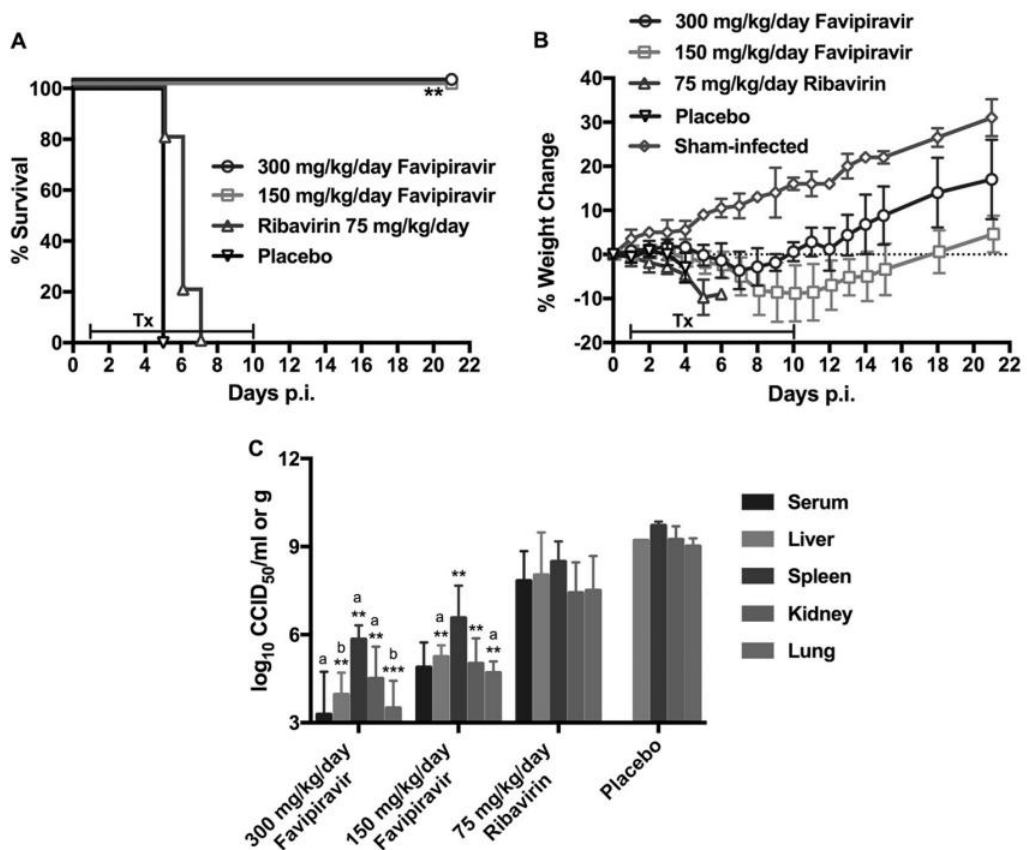
SFTSV 感染 STAT2 ノックアウトハムスターモデルに対する治療効果を生存率、体重変化並びに血中及び臓器の感染性ウイルス量を指標に検討した。感染したハムスターに、感染 1 日後からファビピラビル (150 又は 300 mg/kg/日) 及びリバビリン (75 mg/kg/日) を 1 日 2 回 10 日間経口投与を行った。

ファビピラビル投与の両群では観察期間 (21 日間) 中、全例のハムスターが生存した。一方、リバビリン投与群では感染 7 日目までに全例が死亡した。

体重変化に関しては、ファビピラビル 300 mg/kg/日投与群の方がファビピラビル 150 mg/kg/日投与群より体重減少は少なく、体重は早期に回復し始めた。

感染 4 日目における血中及び 4 種の臓器 (肝臓、脾臓、腎臓、肺) 内ウイルス量は、ファビピラビル投与の両群でプラセボ投与群より有意に減少した。

SFTSV 感染ハムスターモデルに対する生存率、体重減少率及びウイルス力価への効果



動物種：ハムスター、STAT2 ノックアウト、雌雄性、6~7 週齢

感染ウイルス：SFTSV HB29 株

接種ウイルス量：50 PFU 皮下接種

投与方法：感染後 1 日目より 10 日目までファビピラビル (150 または 300 mg/kg/日) 及びリバビリン (75 mg/kg/日) を 1 日 2 回、10 日間経口投与。対照群は溶解基材の 0.4 %カルボキシメチルセルロースを投与。

A) 生存率(n=5)、 B) 体重推移(n=5)、 C) 感染 4 日目の血中、各種臓器の感染性ウイルス量(n=3)

検定：**;p<0.01、***;p<0.001 対 対照群と比較、a; P<0.05、b;P<0.01 対リバビリン投与群と比較

(生存曲線解析には Mantel-Cox log rank 検定、ウイルス量解析には tukey (ANOVA) 検定を使用)

Tx：投与期間

VI. 薬効薬理に関する項目

6) オセルタミビルとの併用効果*

*：本剤の承認効能又は効果は、「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。）」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」

① *in vitro* 併用効果⁵⁸⁾

MDCK 細胞に季節性インフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) を接種し、ファビピラビル及びオセルタミビルカルボン酸を 5 : 1 の濃度比で添加し培養した後、ウイルス増殖阻害率を求めた結果、相乗的な併用効果が認められた。

② *in vivo* 併用効果（マウス感染モデル）⁴⁷⁾

季節性インフルエンザウイルス A (H1N1) 及び A (H3N2) 感染マウスにおいて、投与量 20 又は 25 mg/kg/日のファビピラビル単独投与及び 0.1 又は 25 mg/kg/日のオセルタミビルリン酸塩単独投与はいずれも治療効果を示さなかったが、併用した場合、対照群に対して有意な治療効果を示した。

また、鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 感染マウスにおいて、投与量 20 mg/kg/日のファビピラビル単独投与及び投与量 10~40 mg/kg/日のオセルタミビルリン酸塩単独投与はいずれも治療効果を示さなかったが、併用した場合、対照群に対して有意な治療効果を示した。

マウス感染モデルにおけるファビピラビルと
オセルタミビルリン酸塩との併用効果

株名 [感染価]	生存例数 ^{a)}		投与方法 (初回投与開始)	
	オセルタミビル リン酸塩投与量 ^{d)} (mg/kg/日)	ファビピラビル投与量 (mg/kg/日)		
A/NWS/33 (H1N1) [LD ₉₅] ^{b)}		0	20	1日2回、5日間 (感染24時間後)
	0	1/20	1/12	
	0.03	3/12	4/12	
	0.1	3/12	11/12***	
	0.3	5/12*	12/12***	
1	11/12***	12/12***		
A/Victoria/3/75 (H3N2) [LD ₁₀₀] ^{c)}		0	25	1日2回、7日間 (感染24時間後)
	0	0/20	1/10	
	25	1/9	9/10***	
	50	6/10***	10/10***	
	100	10/10***	10/10***	
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^{c)}		0	20	1日2回、7日間 (感染2時間前)
	0	0/20	0/10	
	10	0/10	8/10***	
	20	0/10	6/10*	
	40	2/10	8/10***	

動物種：雌性 BALB/c マウス、体重 17~20 g、n=10、12 又は 20

a) 感染 21 日目までの生存例数、b) 95%致死感染量、c) 100%致死感染量、d) オセルタミビル換算

* : p<0.05、*** : p<0.001 vs. 対照群 (フィッシャーの正確確率検定)

方 法：インフルエンザウイルス A/NWS/33 (H1N1)、A/Victoria/3/75 (H3N2) 及び A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) のウイルス液 50 又は 90 µL を雌性 BALB/c マウス (体重 17~20 g、n=10~20) の鼻腔内に接種することにより感染を惹起した。感染 24 時間後又は感染 2 時間前より投与量 20 又は 25 mg/kg/日のファビピラビル及び投与量 0.03~100 mg/kg/日のオセルタミビルリン酸塩を 1 日 2 回、5 日間又は 7 日間併用又は単独で経口投与し、感染 21 日後までの生存例数を観察した。

対照群：0.4%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液及び滅菌水を経口投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

7) 耐性ウイルスの選択 (*in vitro*)⁴⁷⁾

① A型インフルエンザウイルスでの検討

ファビピラビルの低濃度又は高濃度存在下でそれぞれ30回継代したインフルエンザウイルスA(H1N1)において、5代ごとのファビピラビルのEC₅₀値は0.15~0.72 µg/mL又は0.098~0.53 µg/mLであった。いずれにおいても感受性の低下は観察されず、ファビピラビルに対する耐性ウイルスは選択されなかった。

ファビピラビル存在下で継代したインフルエンザウイルスA/PR/8/34 (H1N1)の感受性

継代数	EC ₅₀ 値 (µg/mL)			
	低濃度継代系列 ^{a)}		高濃度継代系列 ^{b)}	
	継代対照	ファビピラビル存在下 継代ウイルス	継代対照	ファビピラビル存在下 継代ウイルス
5	0.23	0.15	0.23	0.12
10	0.57	0.18	0.18	0.098
15	0.29	0.15	0.23	0.13
20	0.47	0.48	0.77	0.53
25	0.30	0.45	0.33	0.29
30	0.33	0.72	0.35	0.37

細胞: MDCK 細胞、試験法: プラーク減少法

a) 低濃度継代濃度範囲: 0.1 (EC₅₀ 値相当濃度) ~6.4 µg/mL

b) 高濃度継代濃度範囲: 1 (EC₅₀ 値の10倍相当濃度) ~16 µg/mL

方 法: インフルエンザウイルスA/PR/8/34(H1N1)をファビピラビル(低濃度及び高濃度)存在下、MDCK細胞にて30回継代した。5代ごとにEC₅₀値を測定し、継代対照に対してEC₅₀値が5倍以上上昇したウイルスを耐性と判断した。

継代対照: ファビピラビル非存在下で同じ回数継代したウイルスを用いた。

② SFTSVでの検討⁵⁹⁾

SFTSV SPL010株をファビピラビル存在下もしくは薬剤非存在下(継代対照)で10代まで継代し、取得したウイルスクローンの感受性の変化を調べた。10代継代ウイルスクローンのファビピラビルのIC₉₀及びIC₉₉値はそれぞれ、21.81~38.37 µmol/L(3.43~6.03 µg/mL)及び60.06~92.07 µmol/L(9.44~14.46 µg/mL)であり、継代前のSPL010株及び10代継代対照であるウイルスクローンとほぼ同じ値であることから、ファビピラビルに対する耐性ウイルスは選択されなかった。

ファビピラビル存在下で継代したSFTSVの感受性

継代数	試験群	IC ₉₀ µmol/L	(µg/mL)	Ratio ^c	IC ₉₉ µmol/L	(µg/mL)	Ratio
5 継代	継代対照	28.94	(4.55)	1.00	43.37	(6.81)	1.00
	P5#1 ^a	17.90	(2.81)	0.62	47.41	(7.45)	1.09
	P5#2	26.48	(4.16)	0.92	50.37	(7.91)	1.16
	P5#3	23.23	(3.65)	0.80	43.68	(6.86)	1.01
	精度管理株 SPL010 ^b	18.42	(2.89)	—	39.92	(6.27)	—
10 継代	継代対照	26.54	(4.17)	1.00	50.51	(7.94)	1.00
	P10#1	38.37	(6.03)	1.45	92.07	(14.46)	1.82
	P10#2	38.07	(5.98)	1.43	81.43	(12.79)	1.61
	P10#3	21.81	(3.43)	0.82	60.06	(9.44)	1.19
	精度管理株 SPL010	12.76	(2.00)	—	47.07	(7.40)	—

細胞: Vero 細胞 試験法: Yield Reduction 法

a: P 薬剤存在下継代数#クローン番号

b: 継代前のウイルス株

c: 継代対照に対する比率

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

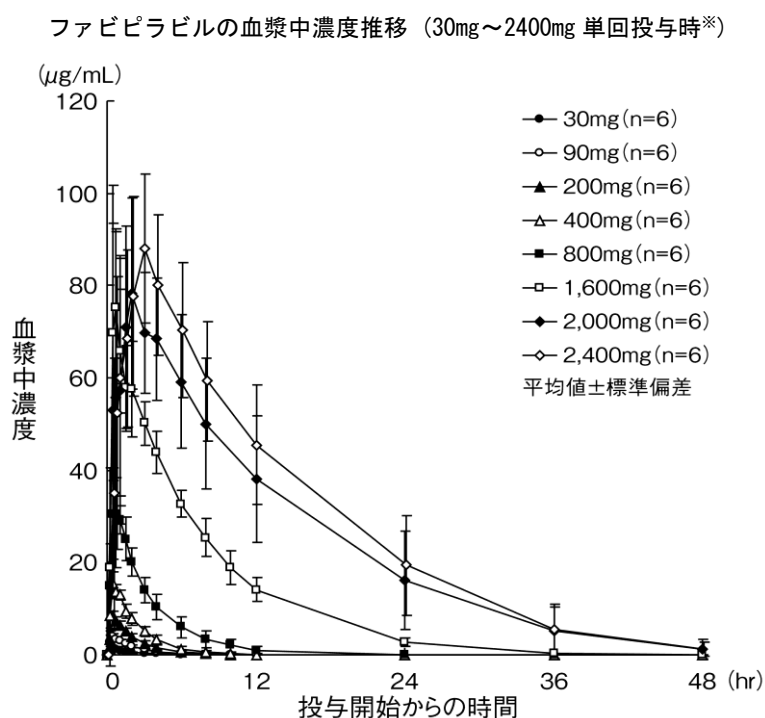
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与^{16, 17, 60, 61)}

健康成人 48 例に本剤 30 mg から 2400 mg を空腹時単回経口投与^{*}したときの血漿中濃度は以下の通りであった。



^{*}: 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」又は「1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から10日目は1回800 mgを1日2回経口投与」

ファビピラビルの薬物動態パラメータ^{*}

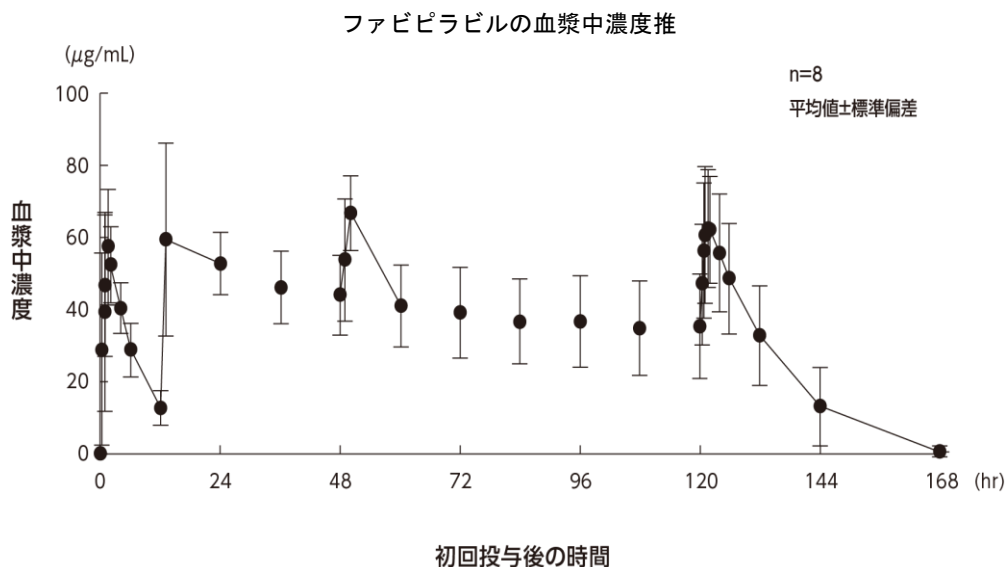
	投与量 (mg)	30	90	200	400	800	1200	1600	2000	2400
	被験者数 (例)	6	6	6	18	6	71	6	6	62
C _{max} (µg/mL)	幾何平均	1.39	4.06	8.39	15.91	33.35	51.88	78.61	83.62	111.96
	変動係数%	17.9	17.4	11.1	21.4	22.6	24.9	26.5	19.3	18.3
T _{max} (hr)	中央値	0.5	0.5	0.5	0.5	0.9	1.0	0.6	2.0	2.0
AUC (µg·hr/mL)	幾何平均	2.58	9.23	19.67	41.19	113.15	359.53	538.42	1093.62	1654.86
	変動係数%	20.2	12.6	18.2	31.9	26.6	63.6	9.7	40.9	44.9
t _{1/2} (hr)	平均値	1.3	1.5	1.5	1.8	2.2	3.6	3.9	4.3	6.4
	標準偏差	0.1	0.1	0.2	0.4	0.3	1.9	0.3	0.6	4.3
MRT (hr)	平均値	2.0	2.3	2.4	2.7	3.5	6.8	7.0	11.3	13.0
	標準偏差	0.3	0.2	0.3	0.7	0.7	3.1	0.7	2.5	5.4

^{*}: 400 mg は単回投与試験及び予備的食事の影響試験、1200 mg は食事の影響試験及びQT評価試験、2000及び2400 mg はQT評価試験、それ以外は単回投与試験

VII. 薬物動態に関する項目

② 反復投与 (1600mg/600mg BID)¹³⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 8 例に本剤を 6 日間反復経口投与※ (1 日目は 1 回 1600 mg を 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、6 日目は 600 mg を 1 回、食間に経口投与) したときのファビピラビルの血漿中濃度は以下の通りであり、最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。



ファビピラビルの薬物動態パラメータ

投与時期	$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC^{a, d)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$T_{max}^b)$ (hr)	$t_{1/2}^c)$ (hr)
投与 1 日目(初回) (n=8)	64.56 [17.2]	446.09 [28.1]	1.5 [0.75, 4]	4.8 \pm 1.1
投与 6 日目 (n=8)	64.69 [24.1]	553.98 [31.2]	1.5 [0.75, 2]	5.6 \pm 2.3

a) 幾何平均 [変動係数%]

b) 中央値[最小値、最大値]

c) 平均値 \pm 標準偏差

d) 1 日目は $AUC_{0-\infty}$ 、6 日目は AUC_{τ}

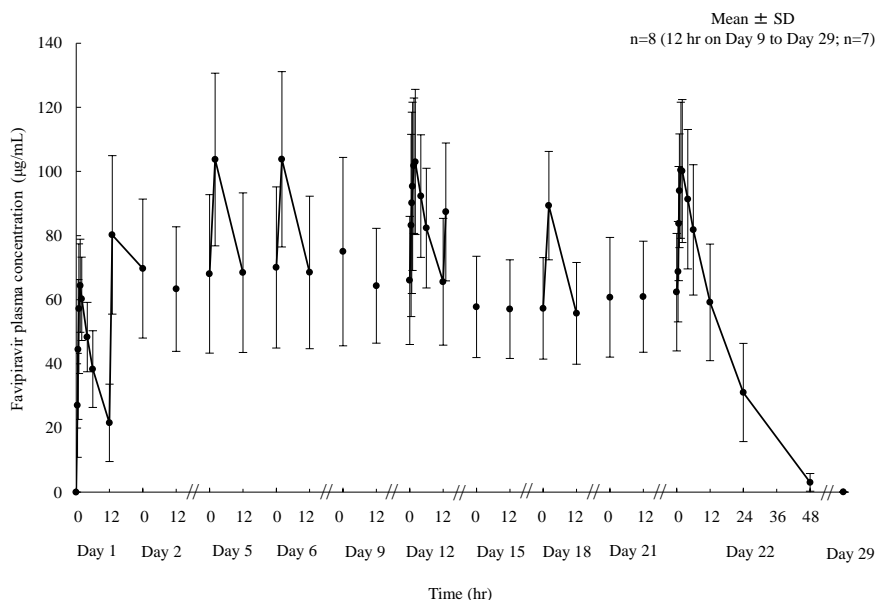
※ : 本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

③ 反復投与 (1800mg/800mg BID)²⁰⁾

日本人健康成人男子 (20~39 歳) 8 例に本剤を 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回、2 日目から 21 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回、22 日目は 800 mg を 1 回経口投与^{*} (1800 mg/800 mg BID) したときのファビピラビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。ファビピラビルの血漿中濃度に蓄積はみられず、ファビピラビルの平均血漿中濃度は、22 日目の最終投与から 48 時間後に 3.03 µg/mL に、7 日後 (29 日目) には 0.02 µg/mL となり血漿中からほとんど消失した。

ファビピラビルの血漿中濃度推移



ファビピラビルの薬物動態パラメータ

投与時期	$C_{\max}^a)$ (µg/mL)	$AUC^{a, d)}$ (µg·hr/mL)	$T_{\max}^b)$ (hr)	$t_{1/2}^c)$ (hr)
1 日目 1 回目 (n=8)	65.06 [22.7]	724.56 [47.1]	1.5 [1, 4]	7.5±2.7
12 日目 1 回目 (n=7)	104.08 [21.3]	966.41 [23.9]	1.5 [0.5, 2]	17.6±7.4
22 日目 (n=7)	100.39 [21.3]	932.44 [24.6]	1.5 [0.75, 2]	8.1±2.6

a) 幾何平均 [変動係数%]

b) 中央値[最小値、最大値]

c) 平均値±標準偏差

d) 1 日目は $AUC_{0-\infty}$ 、6 日目は AUC_T

【参考】アルデヒドオキシダーゼ (AO) 低活性者¹⁹⁾

本剤を 7 日間反復経口投与^{*} (1 日目初回は 1200 mg、1 日目 2 回目は 400 mg、2 日目から 6 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回、7 日目は 400 mg を 1 回、食間に経口投与) した健康成人男性 6 例のうち、AO 活性がほとんどないと考えられる被験者が 1 例存在した。

この被験者では、ファビピラビルの血漿中濃度が高く、ファビピラビルの主代謝物 M1 の血漿中濃度が低かった。

^{*}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

2) インフルエンザウイルス感染症患者⁶²⁾

インフルエンザウイルス感染症^{※1}患者 (20~74歳) 16例に、本剤を5日間反復経口投与^{※2}(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、朝夕に経口投与) したときの、ファビピラビルの血漿中濃度は、ほぼ健康成人の血漿中濃度の範囲内であった。

※1: 本剤の承認効能又は効果は、「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。)」及び「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」

※2: 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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

3) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者⁶³⁾

SFTS患者に本剤を1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与した時、PPKで推定した定常状態時の C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-24} の幾何平均はそれぞれ89.88 µg/mL、49.43 µg/mL及び1669.70 µg·hr/mLで、MBI-PKモデルで推定した健康成人の薬物動態パラメータのそれぞれ約0.90倍、0.75倍及び0.82倍であった。同様の用法・用量をSFTS患者に投与した医師主導臨床研究では、定常状態時のピークの平均が約60 µg/mL、トラフの平均が約40 µg/mLであり、いずれの臨床試験でもSFTS患者のファビピラビルの血漿中濃度は健康成人より低かった。

国内の健康成人及びSFTS患者のファビピラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ ^a	統計量	国内健康成人 (JP120試験) (N=8)	SFTS患者 ^b (JP321試験) (N=23)
C_{max}^c (µg/mL)	幾何平均	100.17	89.88
	変動係数 (%)	27.1	36.0
	最小値、最大値	57.51, 155.75	48.00, 158.19
C_{min}^c (µg/mL)	幾何平均	65.60	49.43
	変動係数 (%)	37.0	55.4
	最小値、最大値	29.18, 119.41	13.52, 145.98
AUC_{0-24} (µg·hr/mL)	幾何平均	2030.89	1669.70
	変動係数 (%)	30.6	44.1
	最小値、最大値	1065.97, 3338.22	685.70, 3675.00

^a 国内健康成人 (JP120試験) は MBI-PK モデルで推定した 21 日目のファビピラビルの薬物動態パラメータを表示、SFTS 患者 (JP321試験) は PPK 解析で推定した 7 日目の薬物動態パラメータを表示

^b SFTSV 陰性患者 7 名を除外

^c 国内健康成人 (JP120試験) は、それぞれ 21 日目の 2 回目投与時のパラメータを表示

(3) 中毒域

該当資料なし

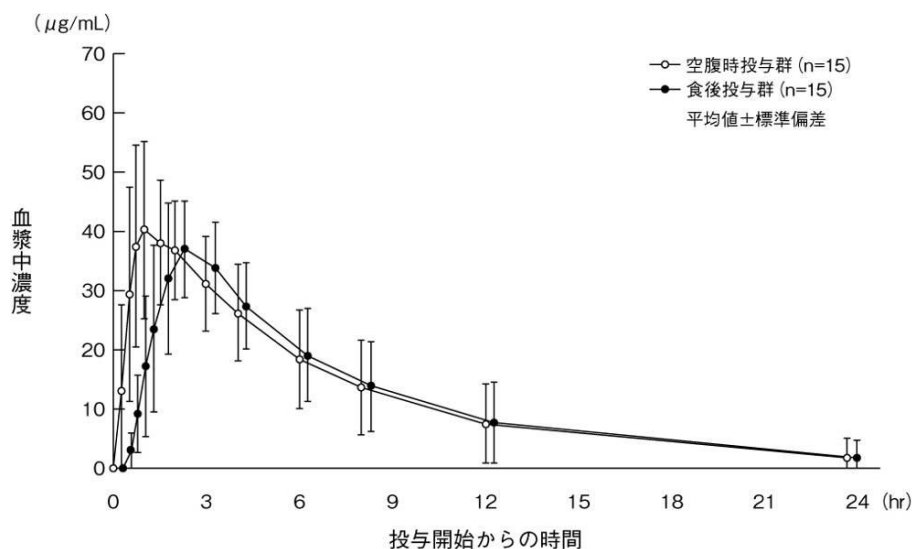
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁶¹⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 15 例に、本剤 1200 mg を 2 期 2 処置ランダム化クロスオーバー法により空腹時及び食後 (高脂肪食摂取開始 30 分後) に単回経口投与^{*}したときの血漿中濃度推移は以下の通りであり、空腹時投与と比較して食後投与の C_{max} はやや低下し、 T_{max} は 1 時間遅延したが、AUC 及び k_e は空腹時投与及び食後投与でほぼ同様であった。ファビピラビルの空腹時投与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%信頼区間はいずれもあらかじめ定めた範囲内 (0.80~1.25) に収まった。

ファビピラビルの血漿中濃度推移



ファビピラビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時投与 (n=15)	食後投与 (n=15)
C_{max}^a (µg/mL)	44.24 [23.7]	40.29 [17.1]
T_{max}^b (hr)	1.0 [0.5, 3]	2.0 [1, 3]
AUC ^c (µg · hr/mL)	280.95 [59.3]	271.58 [53.3]
AUC _{0-t} ^{a, c} (µg · hr/mL)	280.47 [59.2]	271.15 [53.3]
$t_{1/2}^d$ (hr)	3.4±1.4	3.2±0.6
CL/F ^d (L/hr)	4.67±1.83	4.76±1.65
Vd/F ^d (L)	20.50±4.04	20.88±4.80
k_e^d (hr ⁻¹)	0.221±0.056	0.221±0.037
MRT ^d (hr)	6.2±2.2	6.6±2.2

a) 幾何平均 [変動係数%]

b) 中央値 [最小値、最大値]

c) t は血漿中濃度測定可能最終時点

d) 平均値±標準偏差

薬物動態パラメータ ^{a)}	用法	幾何平均 ^{b)}	食後投与/空腹時投与 [比の 90%信頼区間]
C_{max} (µg/mL)	食後投与 (n=15)	40.43	0.908 [0.826, 0.998]
	空腹時投与 (n=15)	44.52	
AUC (µg · hr/mL)	食後投与 (n=15)	273.42	0.963 [0.888, 1.044]
	空腹時投与 (n=15)	283.98	

a) 対象: ファビピラビル

b) ANOVA モデル

*: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響

① オセルタミビル⁶⁴⁾

健康成人男性 (45～64 歳) 10 例を対象に、オープンラベル上乗せ法により本剤とオセルタミビルリン酸塩併用時及び単独投与時の薬物動態を比較した。ファビピラビル及びオセルタミビルカルボン酸の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、単独投与時と併用時でほぼ同様であり、薬物動態の幾何平均の比の 90%信頼区間は、あらかじめ定めた 0.8～1.25 の範囲内であった。

本剤の薬物動態に及ぼすオセルタミビルの影響

オセルタミビルの用量	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
1～5 日目に 75 mg 1 日 2 回、6 日目に 75 mg 1 日 1 回	5 日目に 600 mg 1 日 2 回、6 日目 600 mg 1 日 1 回 [*]	10	6 日目	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]

注) パラメータの比 (幾何平均の比) は「併用投与 2 日目/ファビピラビル単独投与 2 日目」のデータ

オセルタミビルの薬物動態に及ぼす本剤の影響

オセルタミビルの用量	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
1～5 日目に 75 mg 1 日 2 回、6 日目に 75 mg 1 日 1 回	5 日目に 600 mg 1 日 2 回、6 日目 600 mg 1 日 1 回 [*]	10	6 日目	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]

注) パラメータの比 (幾何平均の比) は「併用投与 2 日目/オセルタミビル単独投与 4 日目」のデータ

*: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

② アセトアミノフェン (外国人データ)⁶⁵⁾

健康成人男女 (19～50 歳) 28 例を対象に、オープンラベル上乗せ法により本剤とアセトアミノフェン併用時及び単独投与時の薬物動態を比較した。アセトアミノフェンはファビピラビルの曝露量に大きな影響を及ぼすことはなかった。一方、単独投与時に対するファビピラビル併用時のアセトアミノフェンの AUC 及び AUC₀₋₁₂ の幾何平均の比の 90%信頼区間は、あらかじめ定めた上限の 1.25 をわずかに上回り、アセトアミノフェンの AUC は約 1.1～1.2 倍に増加した。しかし、アセトアミノフェンの C_{max} の幾何平均は 8.94～9.41 µg/mL であり、中毒症状 (肝機能障害) を考慮する必要がある血漿中濃度の 1/30 未満であった。

アセトアミノフェンの薬物動態に及ぼす本剤の影響

アセトアミノフェンの用量	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
1、5 日目に 650 mg 1 日 1 回	1 日目に 1200 mg 1 日 2 回、2～4 日目に 800 mg 1 日 2 回、5 日目に 800 mg 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]

注) パラメータの比 (幾何平均の比) は「併用投与 2 日目/アセトアミノフェン単独投与 1 日目」のデータ

*: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

③ ラロキシフェン（外国人データ）⁶⁶⁾

閉経後の健康成人女性 18 例を対象に、オープンラベル上乗せ法により本剤とラロキシフェン併用時及び単独投与時の薬物動態を比較した。初回投与後の単独投与時に対するラロキシフェン併用時のファビピラビルの C_{max} 、AUC 及び AUC₀₋₁₂ の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれもあらかじめ定めた 0.8~1.25 の範囲内に収まり、ラロキシフェン併用による影響はみられなかった。一方、最終投与後の単独投与時に対するラロキシフェン併用時のファビピラビルの幾何平均の比の 90%信頼区間は、AUC₀₋₁₂ において下限の 0.8 を下回った。ラロキシフェンとの併用によって、最終投与時のファビピラビルの曝露量は約 85%に減少した。また、ファビピラビルとの併用によってラロキシフェンの曝露量には影響がなく、安全性のリスクが著しく増大することもなかった。

本剤の薬物動態に及ぼすラロキシフェンの影響

ラロキシフェンの用量	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
1~3 日目に 60 mg 1 日 1 回	1 日目に 1200 mg 1 日 2 回、2 日目に 800 mg 1 日 2 回、3 日 目に 800 mg 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]

注) パラメータの比 (幾何平均の比) は「併用投与 1 日目/ファビピラビル単独投与 1 日目」及び「併用投与 3 日目/ファビピラビル単独投与 3 日目」のデータ

^{*}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

④ ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤（外国人データ）⁶⁷⁾

閉経前の健康成人女性 26 例を対象に、オープンラベル上乗せ法により本剤がノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した。単独投与時に対する本剤併用時のノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれもあらかじめ定めた上限の 1.25 を上回り、本剤はノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの血漿中濃度を上昇させたことから、本剤との併用によってノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤の効果を減弱するような現象が起こる可能性は低いと考えられた。また、併用時に安全性のリスクが増大するような傾向もみられなかった。

ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤の薬物動態に及ぼす本剤の影響

ノルエチンドロン/ エチニルエストラジ オール配合剤の用量	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
1~5 日目に 1mg/0.035 mg 1 日 1 回	1 日目に 1200 mg 1 日 2 回、2~4 日 目に 800 mg 1 日 2 回、 5 日目に 800 mg 1 日 1 回 ^{※1}	25	12 日目 ^{※2}	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			12 日目 ^{※3}	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]

注) パラメータの比 (幾何平均の比) は「併用投与 12 日目/(ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール) 単独投与 7 日目」のデータ

^{※1}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

^{※2}: ノルエチンドロン

^{※3}: エチニルエストラジオール

VII. 薬物動態に関する項目

⑤ ヒドララジン⁶⁸⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 14 例を対象に、2 群 2 期ランダム化クロスオーバーオープンラベル法により本剤とヒドララジン併用時及び単独投与時の薬物動態を比較した。単独投与時に対するヒドララジン併用時の本剤の C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、本剤初回投与後及び最終投与後とも、あらかじめ定めた 0.80~1.25 の範囲内に収まり、本剤はヒドララジン併用による影響を受けなかった。一方、単独投与時に対する本剤併用時のヒドララジンの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、最終併用時の AUC_{0-12} を除き、下限値が 0.80 をわずかに下回ったが、本剤との併用によりヒドララジンの薬物動態に安全性上のリスクを伴う変化は認められなかった。

本剤の薬物動態に及ぼすヒドララジンの影響

ヒドララジンの用量	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
1、5 日目に 5 mg 1 日 1 回	1 日目初回に 1200 mg、 2 回目に 400 mg、2~4 日 目に 400 mg 1 日 2 回、5 日 目に 400 mg 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]

注) パラメータの比 (幾何平均の比) は「併用投与 1 日目/フェビピラビル単独投与 1 日目」及び「併用投与 5 日目/フェビピラビル単独投与 5 日目」のデータ

ヒドララジンの薬物動態に及ぼす本剤の影響

ヒドララジンの用量	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
1、5 日目に 5 mg 1 日 1 回	1 日目初回に 1200 mg、 2 回目に 400 mg、2~4 日 目に 400 mg 1 日 2 回、5 日 目に 400 mg 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) パラメータの比 (幾何平均の比) は「併用投与 1 日目/ヒドララジン単独投与 1 日目」及び「併用投与 5 日目/ヒドララジン単独投与 5 日目」のデータ

^{*}1: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

⑥ トリアゾラム⁶⁹⁾

日本人健康成人男子 (20~39 歳) 12 例を対象に、チトクローム P-450 (CYP) 3A 基質薬トリアゾラムの薬物動態をトリアゾラム単独投与時と本剤併用時と比較した。トリアゾラム単独投与時 (Day 1) に対する本剤併用時 (Day 4) のトリアゾラムの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.120 (0.886~1.416)、1.005 (0.907~1.114) 及び 1.007 (0.908~1.116) であった。トリアゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響がないと判断する基準 (幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80~1.25) に対し、トリアゾラムの C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間の上限は基準をわずかに上回り、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} では基準内であった。

以上より、トリアゾラムの薬物動態は、ファビピラビル併用の影響をほとんど受けず、ファビピラビルの CYP3A 阻害作用に臨床的重要な意味はないと考えられた。

トリアゾラム単独投与時に対するファビピラビル併用時のトリアゾラムの
 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比とその 90%信頼区間

Parameters	n	Geometric mean		Geometric mean ratio ^a	90% Confidence interval
		Triazolam with favipiravir	Triazolam alone		
C_{max} (ng/mL)	12	2.7	2.4	1.120	(0.886, 1.416)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	11.7	11.6	1.005	(0.907, 1.114)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	11.8	11.7	1.007	(0.908, 1.116)

Geometric mean, geometric least-squares mean from the mixed model

Treatment: oral triazolam 0.25 mg once daily on Day 1 and Day 4, and oral favipiravir 1800 mg BID on Day 3 followed by 800 mg BID on Day 4

^a Geometric mean ratio, Triazolam with favipiravir (Day 4) /Triazolam alone (Day 1)

⑦ メトホルミン塩酸塩⁶⁹⁾

日本人健康成人男子 (20~39 歳) 12 例を対象に、多剤・毒素排出タンパク質 (MATE) 基質薬メトホルミンの薬物動態をメトホルミン塩酸塩単独投与時と本剤併用時と比較した。メトホルミン塩酸塩単独投与時 (Day 1) に対する本剤併用時 (Day 4) の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ 0.962 (0.865~1.069)、1.014 (0.943~1.091) 及び 1.016 (0.946~1.091) であった。メトホルミンの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間は、メトホルミンの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響がないと判断する基準 (幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80~1.25) の範囲内であり、メトホルミンの薬物動態はファビピラビル併用の影響を受けなかった。

メトホルミン塩酸塩単独投与時に対するファビピラビル併用時のメトホルミンの
 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比とその 90%信頼区間

Parameters	n	Geometric mean		Geometric mean ratio ^a	90% Confidence interval
		Metformin with favipiravir	Metformin alone		
C_{max} (ng/mL)	12	622.9	647.8	0.962	(0.865, 1.069)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	3966.2	3910.6	1.014	(0.943, 1.091)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	4016.0	3953.8	1.016	(0.946, 1.091)

Geometric mean, geometric least-squares mean from the mixed model

Treatment: oral metformin 250 mg once daily on Day 1 and Day 4, and oral favipiravir 1800 mg BID on Day 3 followed by 800 mg BID on Day 4

^a Geometric mean ratio, Metformin with favipiravir (Day 4) /Metformin alone (Day 1)

⑧ ピラジナミド、レパグリニド、テオフィリン、ファミシクロビル、スリンダク

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モデルに依存しない解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人 (20~39 歳) に本剤 400 mg 及び 1600 mg を空腹時単回経口投与^{*}した時の本剤の消失速度定数 (k_e) は、それぞれ $0.432 \pm 0.041 \text{ hr}^{-1}$ 、 $0.179 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$ であった¹⁶⁾。

^{*}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

(4) クリアランス

健康成人男性 (20~39 歳) 8 例に 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、6 日目は 600 mg を 1 回経口投与^{*}した時の CL/F (L/hr) は以下の通りであった¹³⁾。

(投与 1 日目) 3.70 ± 0.97

(投与 6 日目) 0.69 ± 0.27

健康成人男性 8 例に 1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 21 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回、22 日目は 800 mg を 1 回経口投与^{*}した時の CL/F (L/hr) は以下の通りであった²⁰⁾。

(投与 1 日目) 2.65 ± 0.92

(投与 22 日目) 0.47 ± 0.22

^{*}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

(5) 分布容積

健康成人男性 (20~39 歳) 8 例に 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、6 日目は 600 mg を 1 回経口投与^{*}した時の Vd/F (L) は以下の通りであった¹³⁾。

(投与 1 日目) 24.13 ± 1.95

(投与 6 日目) 4.95 ± 0.88

健康成人男性 8 例に 1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 21 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回、22 日目は 800 mg を 1 回経口投与^{*}した時の Vd/F (L) は以下の通りであった²⁰⁾。

(投与 1 日目) 25.60 ± 3.10

(投与 22 日目) 4.85 ± 0.50

^{*}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ヒトに経口投与されたファビピラビルは、ほとんどが消化管で吸収され、代謝物 M1 として尿中に排泄される。

【参考】 マウスにおける検討⁷⁰⁾

マウスにファビピラビル 8 mg/kg を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティ (BA) は 97.6%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

【参考】サルにおける検討⁷¹⁾

カニクイザルに ¹⁴C-ファビピラビル 20 mg/kg を単回経口投与し、組織内放射能濃度から、組織分布を検討した。

サルに ¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ^{a)} (μg eq. ファビピラビル/mL or g)		
	0.5 時間	4 時間	24 時間
血漿	39.5 (1.00)	0.656 (1.00)	0.0193 (1.00)
脳	3.55 (0.09)	0.125 (0.19)	0.0290 (1.50)

a) 放射能濃度 (ファビピラビル換算濃度) : n=1 (各時点)

() : 血漿中濃度比 (組織/血漿)

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

【参考】ラットにおける検討⁷²⁾

器官形成期 (妊娠 12 日目) 又は周産期 (妊娠 19 日目) のラットに ¹⁴C-ファビピラビル 20 mg/kg を単回経口投与したところ、胎児及び胎児組織の放射能濃度の母獣血漿中濃度比は 0.37~1.72 と、胎盤の母獣血漿中濃度比 (0.52~1.30) と同程度であり、放射能は胎盤を通過し、胎児に移行した。

また、胎児を含むほとんどの組織で放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高濃度を示し、母獣血漿よりも低く、その後は母獣血漿と平行した推移を示した。

(3) 乳汁への移行性

本剤 1200 mg 単回投与後に授乳婦であることが判明したインフルエンザウイルス感染症患者 1 例において、乳汁中のファビピラビル及び主代謝物 M1 を測定した結果、投与中止後 1 日目 (単回投与翌日) に M1 が検出されたが、投与中止後 8 日目にはファビピラビル及び M1 は検出限界以下であった³⁰⁾。

【参考】ラットにおける検討⁷²⁾

分娩後 13~14 日目の授乳中のラットに ¹⁴C-ファビピラビル 20 mg/kg を単回経口投与したところ、乳汁中の放射能濃度は投与後 4 時間に最高濃度を示した後、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。乳汁中放射能の C_{max} 及び AUC はそれぞれ血漿の 1.53 及び 2.66 倍であった。

授乳中ラットに単回経口投与した時の乳汁及び血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	乳汁	血漿
C _{max} (μg eq./mL)	69.9±16.7	45.8±3.0
T _{max} (hr)	4.00±0.00	1.00±0.87
t _{1/2} (hr)	3.92±0.77	3.60±0.67
AUC (μg eq.·hr/mL)	876±332	329±54

放射能濃度 (ファビピラビル換算濃度、μg eq. ファビピラビル/mL) : 平均値±標準偏差 (n=3)

薬物動態パラメータ (モデル非依存的解析) : 平均値±標準偏差 (n=3)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

精液への移行性（外国人データ）⁷³⁾

健康成人男性（19～45歳）20例に、本剤を5日間反復経口投与※（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、食前に経口投与）し、投与3日目、投与終了後2、7及び14日目の精液移行性を検討した結果、投与3日目及び投与終了後2日目において精液中にファビピラビルが検出されたが、投与終了後7日目には検出されなかった。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日目でそれぞれ0.53及び0.45であった。一方、ファビピラビルの主代謝物であるM1の精液中濃度は投与終了後に減少を続けたものの、投与終了後14日目にもほとんどの被験者で定量下限以上であった。

ファビピラビル及びM1の精液中濃度

要約統計量	ファビピラビル				M1			
	投与 3日目	投与終了後			投与 3日目	投与終了後		
		2日目	7日目	14日		2日目	7日目	14日目
被験者数	20	20	20	20	20	20	20	20
幾何平均	18.341	0.053	—	—	75.895	77.331	7.636	1.131
変動係数 (%)	38.4	129.6	—	—	43.7	50.4	81.1	144.8

精液中濃度 (µg/mL)

定量下限 (ファビピラビル: 0.0200 µg/mL、 M1: 0.0500 µg/mL) 未満の値は0 µg/mLとして算出した

※：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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

【参考】動物におけるデータ

① 組織分布（サル）⁷¹⁾

カニクイザルに¹⁴C-ファビピラビル20mg/kgを単回経口投与したところ、放射能は各組織に広く移行した。インフルエンザウイルスの感染部位と考えられる肺内の放射能濃度は投与後0.5時間に最高値を示し、血漿中濃度比は0.51であり、投与後は呼吸器系組織に速やかに移行することが示された。また、投与後0.5時間の腎臓中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高く、血漿中濃度比は2.66であった。

サルに¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ^{a)} (µg eq. ファビピラビル/mL or g)		
	0.5時間	4時間	24時間
血漿	39.5 (1.00)	0.656 (1.00)	0.0193 (1.00)
血液	28.6 (0.72)	0.508 (0.77)	0.0248 (1.28)
肺	20.3 (0.51)	0.433 (0.66)	0.0268 (1.39)
肝臓	22.5 (0.57)	0.718 (1.09)	0.210 (10.88)
腎臓	105 (2.66)	4.51 (6.88)	0.179 (9.27)
精巣	8.15 (0.21)	0.439 (0.67)	0.0464 (2.40)

a) 放射能濃度 (ファビピラビル換算濃度) : n=1 (各時点)

(): 血漿中濃度比 (組織/血漿)

VII. 薬物動態に関する項目

② 組織分布 (ラット) ⁷⁴⁾

絶食下のラットに ¹⁴C-ファビピラビル 20 mg/kg を単回経口投与したところ、放射能は各組織に広く移行した。

インフルエンザウイルスの感染部位と考えられる気管及び肺内の放射能濃度はそれぞれ投与後 0.5 及び 1 時間に最高値を示し、血漿中濃度比はそれぞれ 0.40 及び 0.50 であり、投与後は呼吸器系組織に速やかに移行することが示された。

ラットの毒性試験において精巣への影響が認められた (「IX-2.(4) その他の特殊毒性」の項参照) が、精巣内の放射能濃度は投与後 1 時間に最高値を示し、血漿中濃度比が 0.37 と血漿中放射能濃度より低く、投与後 24 時間まで血漿中放射能濃度と平行して消失した。

ラットに ¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ^{a)} (µg eq. ファビピラビル/mL or g)					
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	96 時間
血漿	51.4±2.9 (1.00)	43.2±4.0 (1.00)	26.0±1.3 (1.00)	12.8±0.4 (1.00)	0.599±0.057 (1.00)	0.0782±0.0720 (1.00)
血液	36.2±1.7 (0.70)	32.6±3.4 (0.75)	18.5±0.7 (0.71)	9.15±0.43 (0.71)	0.534±0.024 (0.89)	0.152±0.065 (1.94)
気管	20.5±0.9 (0.40)	17.2±3.4 (0.40)	13.3±2.5 (0.51)	5.06±0.86 (0.40)	0.604±0.079 (1.01)	0.157±0.029 (2.01)
肺	21.6±3.3 (0.42)	21.7±2.0 (0.50)	13.9±1.2 (0.53)	7.14±1.03 (0.56)	0.938±0.079 (1.57)	0.268±0.067 (3.43)
肝臓	23.3±1.4 (0.45)	22.0±0.9 (0.51)	15.9±0.1 (0.61)	11.5±1.3 (0.90)	1.70±0.13 (2.84)	0.471±0.061 (6.02)
腎臓	34.7±4.3 (0.68)	31.3±4.3 (0.72)	22.2±2.2 (0.85)	10.9±1.5 (0.85)	1.58±0.25 (2.64)	0.539±0.170 (6.89)
精巣	14.8±0.2 (0.29)	16.1±1.6 (0.37)	10.9±0.6 (0.42)	5.49±0.31 (0.43)	0.890±0.051 (1.49)	0.381±0.060 (4.87)

a) 放射能濃度 (ファビピラビル換算濃度) : n=3

平均値±標準偏差

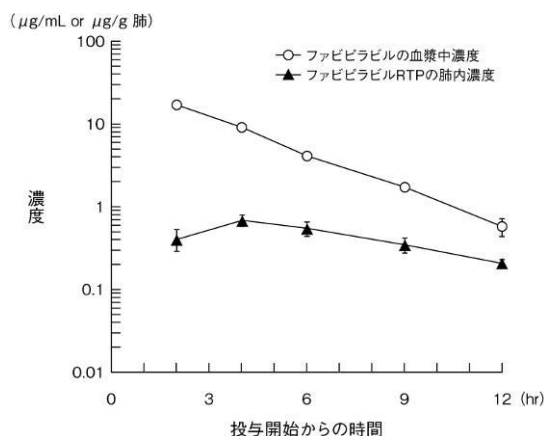
() : 血漿中濃度比 (組織/血漿)

③ 肺内ファビピラビル RTP 濃度 (マウス) ⁷⁵⁾

マウスにファビピラビル 20 mg/kg を単回経口投与したところ、ファビピラビルの活性体であるリボシル三リン酸体 (以下、ファビピラビル RTP) の肺内濃度は投与後 4 時間に最高濃度 0.683 µg/g lung を示し、血漿中ファビピラビル濃度 (9.11 µg/mL) とのモル濃度比は 0.02 であった。

また、肺内のファビピラビル RTP の $t_{1/2}$ は 4.21 時間と、血漿中のファビピラビル ($t_{1/2}$: 2.05 時間) よりも消失が穏やかであった。1-コンパートメントモデルを仮定した場合、投与間隔を 12 時間とした時の蓄積率は 1.16 と見積もられ、ファビピラビル RTP の蓄積はないものと考えられた。

ファビピラビルの血漿中濃度及びファビピラビル RTP の肺内濃度



血漿及び肺内濃度推移 : 平均値±標準偏差 (n=5)

投与形態 : 0.5%メチルセルロースで懸濁

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血清蛋白結合率は、0.3~30 µg/mL の濃度範囲内で 53.4~54.4%であり、ファビピラビルの濃度に依存することなく一定であった (*in vitro*、遠心限外濾過法)⁷⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人にファビピラビル 1600 mg 単回又は 400 mg 反復経口投与したところ、ヒトの血漿及び尿中にはファビピラビル、ファビピラビルの水酸化体 (M1) 及びファビピラビルのグルクロン酸抱合体 (M2) が認められた。

血漿では主にファビピラビルが存在し、尿には主に M1 が存在した⁷⁷⁾。

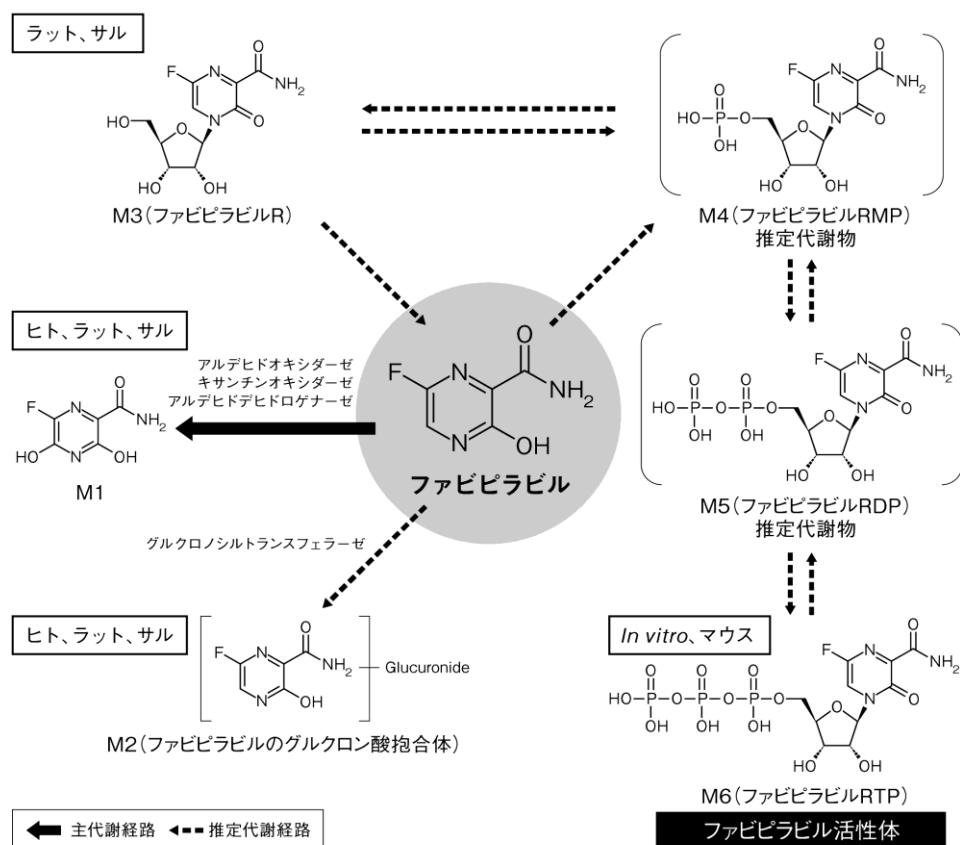
また、ヒト末梢血単核球で、ファビピラビルの活性体であるファビピラビル RTP (M6、リボシル三リン酸体) の生成を *in vitro* で確認した⁷⁸⁾。

【参考】 71, 74, 75, 79, 80, 81)

ラット及びサルでは、M1、M2 の他に、リボシル体 (M3、ファビピラビル R) が認められ、マウスの肺において M6 の生成を確認した。

ラット及びサルでは、¹⁴C-ファビピラビル単回経口投与後 0.5 時間の血漿には主にファビピラビルが存在し (組成比: 92.85%及び 53.16%)、尿には主に M1 が存在した (組成比: 43.03%及び 95.35%)。

ファビピラビルの推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝サイトゾルを用いて検討した結果、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 (M1) 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 3.98~47.6 pmol/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。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。

1) ヒトチトクローム P-450 (CYP) に対する阻害作用及び誘導作用 (*in vitro*)^{82, 83, 84, 85, 86, 87)}

ファビピラビル及び M1 のチトクローム P-450 (CYP) 活性に対する阻害作用を検討したところ、ファビピラビルは CYP2C8 及び CYP3A 活性を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ、2160 及び 8500 µmol/L であった。一方、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対するファビピラビルの阻害作用は弱かった。M1 においては、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用は弱かった。なお、ファビピラビル及び M1 は、これらの CYP 分子種に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。

また、ファビピラビルの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する誘導能について検討したところ、CYP に対する誘導作用は認められなかった。

2) アルデヒドオキシダーゼ (AO) に及ぼす影響⁸⁸⁾

ファビピラビルのアルデヒドオキシダーゼ (AO) に対する阻害作用を評価するため、ヒト肝サイトゾルを用いて、AO の基質であるフタラジンの代謝に及ぼす影響を検討した結果、ファビピラビルは濃度及びプレインキュベーション時間依存的に AO の活性を阻害し、ファビピラビルの AO に対する不可逆的阻害が認められた。

3) キサンチンオキシダーゼ (XO) に及ぼす影響⁸⁹⁾

ファビピラビルのキサンチンオキシダーゼ (XO) に対する阻害作用を評価するため、ヒト肝サイトゾルを用いて、XO の基質であるテオフィリン代謝物の 1-メチルキサンチンの代謝に及ぼす影響について検討した結果、ファビピラビルは XO による 1-メチルキサンチン代謝に影響を及ぼさず、プレインキュベーションの影響もなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ファビピラビルは、細胞内酵素により代謝されて生成したリボシル三リン酸体 (以下、ファビピラビル RTP) が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。また、水酸化体 (M1) は *in vitro* でインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を示さなかった⁹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

本剤は主に水酸化体 (M1) として尿中に排泄され、未変化体 (ファビピラビル) はわずかであった。なお、ファビピラビルの腎排泄には尿細管再吸収が関与し、M1 の腎排泄には尿細管分泌が関与すると考えられている¹⁶⁾。

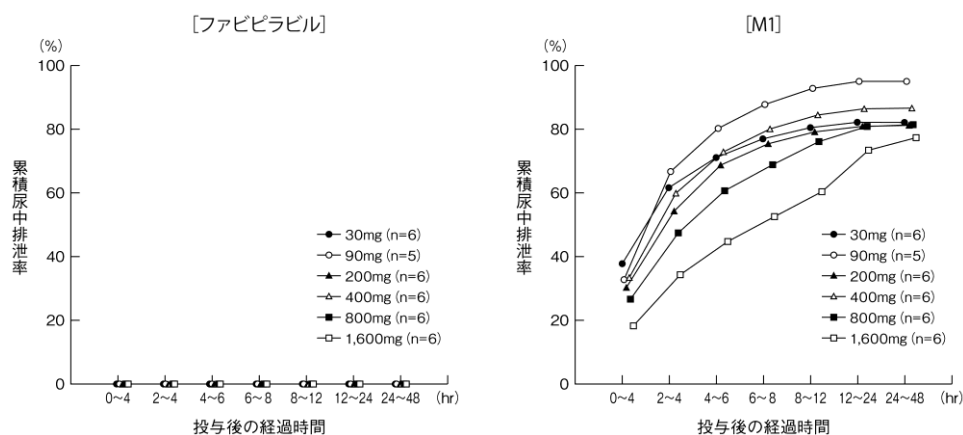
2) 排泄率

a) 健康成人

① 単回投与¹⁶⁾

健康成人 (20~39 歳) 36 例に本剤 30~1600 mg を空腹時単回経口投与[※]したところ、ファビピラビルの尿中排泄率 (UR) はいずれの投与量でも 0.5%以下であったのに対し、主代謝物 M1 の UR は 77.3~94.8%であった。

ファビピラビル及び M1 の平均累積尿中排泄率推移



90 mg は尿を廃棄した 1 例を除いた 5 例で算出

※：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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

② 反復投与¹⁹⁾

健康成人男性 (20~39 歳) 6 例に、本剤を 7 日間反復経口投与※ (1 日目初回は 1200 mg、1 日目 2 回目は 400 mg、2 日目から 6 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回、7 日目は 400 mg を 1 回、食間に経口投与) した時の最終投与後 48 時間までのファビピラビル及び M1 の累積尿中排泄率は、それぞれ 0.8% 及び 53.1% であった。

ファビピラビル及び M1 の累積尿中排泄率推移

	1 日目		2 日目		3 日目		4 日目	
	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr
被験者数 (例)	6	6	6	6	6	6	6	6
ファビピラビル (%)	0.4 ±0.1	0.4 ±0.1	0.5 ±0.1	0.5 ±0.1	0.5 ±0.2	0.6 ±0.2	0.6 ±0.2	0.6 ±0.2
M1 (%)	47.3 ±19.9	48.9 ±20.0	47.9 ±19.9	47.2 ±19.6	48.0 ±19.4	48.3 ±19.4	48.7 ±19.0	48.9 ±18.8
	5 日目		6 日目		7 日目			
	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-24 hr	24-48 hr		
被験者数 (例)	6	6	6	6	6	6		
ファビピラビル (%)	0.7 ±0.2	0.7 ±0.2	0.7 ±0.2	0.7 ±0.2	0.7 ±0.3	0.8 ±0.3		
M1 (%)	48.9 ±18.6	49.4 ±18.6	49.5 ±18.4	49.8 ±18.3	51.8 ±18.5	53.1 ±17.9		

平均値±標準偏差

投与後時間の累積尿中排泄率 (%) は、1 日目の投与開始時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す。

※ : 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

③ 反復投与（外国人データ）⁹¹⁾

健康成人男女（19～39歳）各6例の2グループに、本剤を5日間反復経口投与※（1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回 [1600mg/800mg BID] 又は、1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回 [1800mg/600mg BID]）した。その結果、ファビピラビルの累積尿中排泄率の平均は、いずれの用法及び用量においても1.0%以下であり、尿中への排泄はわずかであった。また、最終投与後60時間までの主代謝物M1の累積尿中排泄率の平均は、1600mg/800mg BIDで64.05%、1800mg/600mg BIDで67.61%であった。

ファビピラビル及びM1の累積尿中排泄率推移（1600mg/800mgBID※）

	1日目		2日目		3日目		4日目	
	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr
被験者数 (例)	6	6	6	6	6	6	6	6
ファビピラビル (%)	0.26 ±0.12	0.27 ±0.12	0.45 ±0.15	0.47 ±0.14	0.69 ±0.19	0.71 ±0.21	0.75 ±0.23	0.74 ±0.22
M1 (%)	68.99 ±6.29	56.42 ±4.62	57.45 ±5.27	57.45 ±5.11	57.69 ±5.20	57.63 ±5.54	57.73 ±5.34	57.98 ±5.35
	5日目							
	0-12 hr	12-36 hr	36-60 hr					
被験者数 (例)	6	6	6					
ファビピラビル (%)	0.79 ±0.25	0.89 ±0.25	0.91 ±0.26					
M1 (%)	57.85 ±5.05	61.43 ±5.11	64.05 ±4.91					

平均値±標準偏差

投与後時間の累積尿中排泄率 (%) は、1日目の投与開始時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す。

累積尿中排泄率 (%) = 該当区間までの尿中排泄量の合計 / 該当区間までの総投与量

※：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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

ファビピラビル及びM1の累積尿中排泄率推移（1800mg/600mg BID※）

	1日目		2日目		3日目		4日目	
	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-12 hr	12-24 hr
被験者数 (例)	6	6	6	6	6	6	6	6
ファビピラビル (%)	0.23 ±0.10	0.20 ±0.05	0.35 ±0.12	0.36 ±0.12	0.46 ±0.18	0.48 ±0.19	0.53 ±0.21	0.52 ±0.20
M1 (%)	64.71 ±15.80	53.16 ±12.55	57.55 ±11.89	59.34 ±11.07	61.30 ±10.60	62.61 ±10.28	63.56 ±9.84	64.09 ±9.13
	5日目							
	0-12 hr	12-36 hr	36-60 hr					
被験者数 (例)	6	6	6					
ファビピラビル (%)	0.54 ±0.20	0.55 ±0.20	0.55 ±0.20					
M1 (%)	64.78 ±8.56	67.02 ±7.38	67.61 ±7.01					

平均値±標準偏差

投与後時間の累積尿中排泄率 (%) は、1日目の投与開始時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す。

累積尿中排泄率 (%) = 該当区間までの尿中排泄量の合計 / 該当区間までの総投与量

※：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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

b) 高齢者

① 単回投与（反復投与試験の初回投与時のデータ）^{18, 92, 93)}

健康な若年者（20～39歳）6例、非高齢者（45～64歳）6例、高齢者（65歳以上）6例にファビピラビルを400mg経口投与※した時のファビピラビルの尿中排泄率（UR）はいずれも0.2%、M1のURは65.4～76.5%であり、年齢にかかわらずファビピラビルは主にM1として尿中に排泄された。

ファビピラビルの年齢別薬物動態パラメータ

項目	ファビピラビル			M1			ファビピラビルの比 ^{a)}	M1の比 ^{a)}
	若年者 (20～39歳)	非高齢者 (45～64歳)	高齢者 (65歳以上)	若年者 (20～39歳)	非高齢者 (45～64歳)	高齢者 (65歳以上)		
被験者数 (例)	6	6	6	6	6	6		
CL/F (L/hr)	8.39±2.95	8.96±2.10	7.28±1.72	—	—	—	1.07, 0.87	—
UR (%)	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	75.1±8.5	65.4±12.7	76.5±9.7	1.07, 1.31	0.87, 1.02
CL _r (L/hr)	0.01±0.01	0.02±0.01	0.02±0.00	15.14±2.38	10.96±1.76	9.92±1.35	1.20, 1.18	0.72, 0.66

平均値±標準偏差

a) 非高齢者/若年者、高齢者/若年者

CL/F：静脈外投与の全身クリアランス、UR：尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス

※：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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

② 反復投与⁹²⁾

健康な高齢者（65歳以上）6例に本剤を5日間反復経口投与※（1日目は1回600mgを1日2回、2日目から5日目は600mgを1日1回、食間に経口投与）した時の最終投与後48時間までのファビピラビルの累積尿中排泄率は0.3%とわずかであり、M1の累積尿中排泄率は74.4%であった。

ファビピラビル及びM1の累積尿中排泄率推移

要約 統計量	1日目		2日目	3日目	4日目	5日目	
	0-12 hr	12-24 hr	0-24 hr	0-24 hr	0-24 hr	0-24 hr	24-48 hr ^{a)}
被験者数 (例)	6	6	6	6	6	6	5
ファビピラビル (%)	0.2±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.4±0.2	0.3±0.1
M1 (%)	79.9±2.8	75.1±4.1	75.0±4.5	74.1±4.1	73.3±4.5	73.0±4.2	74.4±4.3

平均値±標準偏差

投与後時間の累積尿中排泄率は、1日目の投与開始時間から各区間の終了時間までの累積した値を示す。

a) 中止被験者の24-30.7hrのデータを含む

※：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」又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

3) 排泄速度⁹⁴⁾

日本の健常成人に本剤を 30~2400 mg 単回投与^{*}した時の尿中排泄率は、いずれの投与量でも 1.0%以下であり、CL/F が 1.91~11.80 L/hr であるのに対し、CL_r は 0.02 L/hr 以下で、ヒトの糸球体濾過速度 [125 mL/min=7.5 L/hr (70 kg)]⁹⁵⁾より小さかった。

30~2400 mg (日本) 投与時の代謝及び排泄

項目	投与量	30 mg	90 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1600 mg	2000 mg	2400 mg
	被験者数 (名)	6	5 ^{a)}	6	6	6	6	6	6
AUC (µg·hr/mL)	ファビピラビル	2.58	9.42	19.67	39.41	113.15	538.42	1093.62	1297.56
	M1	1.66	4.87	10.31	20.42	44.34	93.70	127.25	139.01
AUC 比	M1/ファビピラビル	0.655	0.520	0.530	0.537	0.400	0.175	0.122	0.113
CL/F (L/hr)	ファビピラビル	11.80	9.62	10.35	10.26	7.31	2.98	1.94	1.91
UR ^{b)} (%)	ファビピラビル	0.0	0.2	0.3	0.2	0.3	0.5	0.7	1.0
	M1	81.9	94.8	81.4	86.7	81.2	77.3	71.8	66.7
CL _r ^{b)} (L/hr)	ファビピラビル	0.00	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02
	M1	16.41	19.65	17.73	19.04	16.20	14.57	12.58	12.71

0~1600 mg は単回投与試験、2000 及び 2400 mg は QT 評価試験

AUC は幾何平均、AUC 比、CL/F、UR 及び CL_r は平均

a) 90 mg は尿を廃棄した 1 名を除いた 5 名で算出

b) 30~1600 mg は投与 48 時間後まで、2000 及び 2400 mg は投与 72 時間後までで算出

*: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

8. トランスポーターに関する情報

ファビピラビルの各種トランスポーター (OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OCT1、OCT2、OCT3、URAT1、OATP1B1 及び OATP1B3) に対する基質認識性を、トランスポーター発現細胞を用いて評価した。その結果、ファビピラビルは検討されたこれらのトランスポーターの基質とはならなかった^{96,97)}。

ファビピラビル及び M1 の各種トランスポーター (OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OCT1、OCT2、OCT3、URAT1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用を、トランスポーター発現細胞を用いて評価した。

ファビピラビルは 800 µmol/L で OAT1、OAT3 及び URAT1 に対して阻害作用を示し、コントロール活性のそれぞれ、30.9%、50.0%及び 65.7%に低下した⁹⁶⁾。また、ファビピラビルは、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ、>8000 (% of control からの推定値⁹⁸⁾)は 3830 µmol/L) 及び 2440 µmol/L であった。一方、その他のトランスポーターに対するファビピラビルの阻害作用は弱かった⁹⁹⁾。

M1 は 300 µmol/L で OAT1、OAT3 及び URAT1 に対して阻害作用を示し、コントロール活性のそれぞれ、45.4%、57.7%及び 31.0%に低下した⁹⁶⁾。また、M1 は MATE2-K を阻害し、IC₅₀ は 1460 µmol/L であった。一方、その他のトランスポーターに対する M1 の阻害作用は弱かった⁹⁹⁾。

P-糖タンパクによるファビピラビル及び M1 の基質認識性について、ヒト P-糖タンパクを発現させた細胞膜画分を用いて検討したところ、ファビピラビル及び M1 は P-糖タンパクの基質とならなかった¹⁰⁰⁾。また、ファビピラビル及び M1 の P-糖タンパクに対する阻害作用について、ヒト P-糖タンパクを発現させたブタ尿細管由来細胞株を用いて検討したところ、ファビピラビル及び M1 は P-糖タンパクに対して弱い阻害作用を示した¹⁰¹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

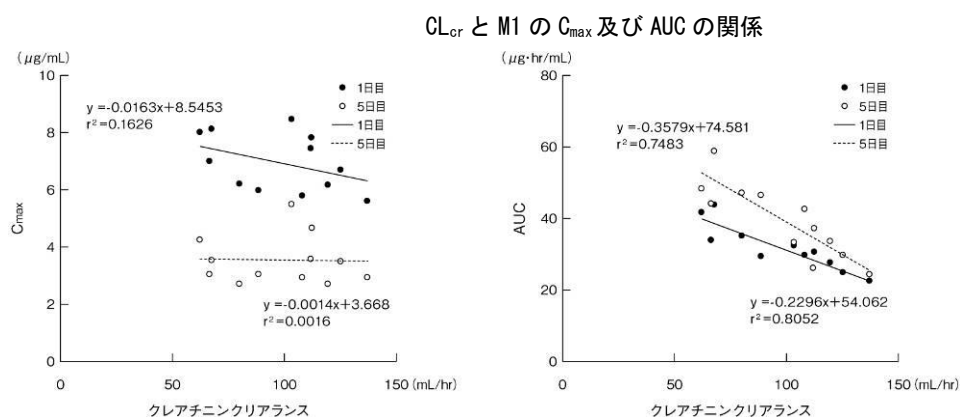
10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害者

本剤を1日目初回は1200 mg、1日目2回目は400 mg、2日目から5日目は1回400 mgを1日2回投与^{*}した患者薬物動態試験において、クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が42.4 mL/min と中等度腎機能障害 (CL_{cr} が30~50 mL/min 未満) を疑う患者が1例含まれていた。この患者の4日目のM1の血漿中濃度トラフ値は2.23 µg/mLであり、他の患者の平均値が0.88 µg/mLであったのと比べて、約2.5倍高値を示した⁶²⁾。腎機能障害患者を対象とした試験では、本剤の薬物動態に対する軽度及び中等度の腎機能障害の影響はなく、重度腎機能障害患者 (CL_{cr} 30 mL/min 未満、非透析) のAUC_{inf}/Doseは健康被験者の約1.3倍であったが、C_{max}/Doseは健康被験者と同程度であった。また、1800 mg単回投与時の薬物動態パラメータを用いた場合、腎機能障害の程度によらず、C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも0.5~2.0の範囲内であり、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(点推定値)は、0.9~1.2であった。実際に、SFTS患者でのCL_{cr}とファビピラビルのC_{max}及びAUC₀₋₂₄の相関係数はそれぞれ-0.04及び-0.09であり、いずれも相関は認められなかった⁶²⁾。

【参考】^{93, 94)}

本剤の主代謝物M1は腎排泄により体内から消失するため、腎機能が低下した場合、M1の血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。そこで、本剤を5日間反復経口投与(1日目から4日目は1回400 mgを1日2回、5日目は400 mgを1回、食間に経口投与^{*})した時のM1について、被験者ごとのCL_{cr}とC_{max}及びAUCの関係を調べた。CL_{cr}とM1のC_{max}に明らかな関連性を認めなかったが、CL_{cr}と1日目又は5日目のM1のAUCに関連性を認めた。



^{*}: 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」又は「1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から10日目は1回800 mgを1日2回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

2) 肝機能障害者（外国人データ）¹⁰²⁾

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 1200 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与（1200 mg/800 mg BID）*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。

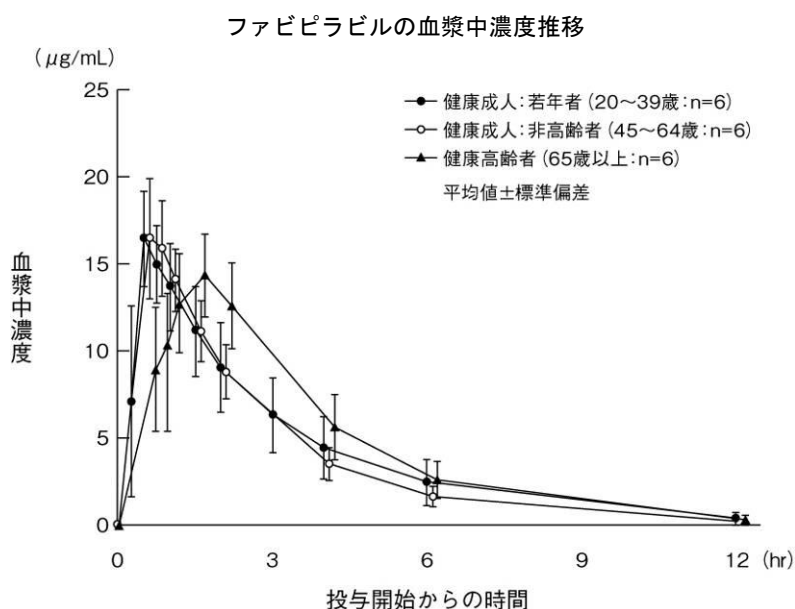
重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C、4 例）に、本剤を 1 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与（800 mg/400 mg BID）*したとき、投与 3 日目の C_{max} 及び AUC は、健康成人に同様の用法及び用量で投与した場合と比べて、それぞれ約 2.1 倍及び約 6.3 倍であった。

*：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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

3) 高齢者

① 単回投与（反復投与試験の初回投与時のデータ）^{18, 92, 93)}

健康な若年者（20～39 歳）6 例、非高齢者（45～64 歳）6 例、高齢者（65 歳以上）6 例に本剤 400 mg を空腹時経口投与*したところ、高齢者は若年者及び非高齢者に比べて、ファビピラビルが体内に緩やかに吸収された。若年者に対する非高齢者及び高齢者の C_{max} の幾何平均の比、及び AUC の幾何平均の比はいずれも同様であり、若年者、非高齢者、高齢者で薬物動態パラメータは異ならなかった。



ファビピラビルの薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル			ファビピラビルの比 ^{a)}
		若年者 (20～39 歳)	非高齢者 (45～64 歳)	高齢者 (65 歳以上)	
	被験者数 (例)	6	6	6	
C_{max} (µg/mL)	幾何平均	17.24	16.97	16.05	0.98, 0.93
	変動係数 (%)	10.3	18.7	9.4	
T_{max} (hr)	中央値	0.5	0.5	1.5	1.00, 3.00
AUC (µg · hr/mL)	幾何平均	50.02	45.5	56.12	0.91, 1.12
	変動係数 (%)	31.9	19.7	20.8	
$t_{1/2}$ (hr)	平均値	2.1	1.8	1.9	0.85, 0.90
	標準偏差	0.5	0.2	0.3	
MRT (hr)	平均値	3.1	2.6	3.1	0.83, 1.01
	標準偏差	0.8	0.3	0.5	

a) 非高齢者/若年者、高齢者/若年者
MRT：平均滞留時間

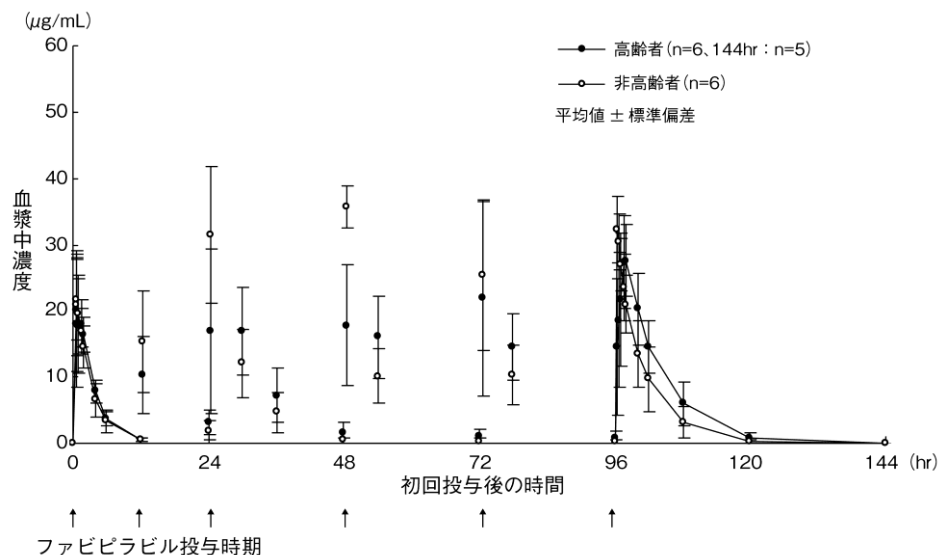
*：本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VII. 薬物動態に関する項目

② 反復投与^{92, 93)}

健康な非高齢者 (45~64 歳、体重 62.0~79.7 kg) 6 例及び高齢者 (65 歳以上、体重 42.4~62.2 kg) 6 例に本剤を 5 日間反復経口投与^{*} (1 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 600 mg を 1 日 1 回、食間に経口投与) したときのファビピラビルの血漿中濃度は以下の通りであった。

ファビピラビルの血漿中濃度推移



ファビピラビルの薬物動態パラメータ (投与 1 日目、5 日目)

投与時期		$C_{max}^{a)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{max}^{b)}$ (hr)	$AUC^{a)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}^{c)}$ (hr)	$CL/F^{c)}$ (L/hr)	$Vd/F^{c)}$ (L)
1 日目	高齢者	21.92 [28.2]	1.1 [0.5, 2]	79.80 [22.4]	2.0±0.3	7.66±1.58	21.18±2.69
	非高齢者	23.00 [28.1]	0.8 [0.5, 2]	74.57 [26.7]	2.1±0.4	8.29±2.20	23.66±2.92
	高齢者/ 非高齢者	0.953	—	1.070	—	0.924	0.895
5 日目	高齢者	28.76 [20.0]	1.5 [1, 4]	218.26 [34.8]	3.6±0.6	2.89±0.99	14.44±2.51
	非高齢者	31.88 [15.5]	0.5 [0.5, 0.5]	153.07 [40.4]	3.1±0.8	4.21±1.70	17.30±3.32
	高齢者/ 非高齢者	0.902	—	1.426	—	0.686	0.835

a) 幾何平均 [変動係数 %]、b) 中央値 [最小値, 最大値]、c) 平均値±標準偏差

^{*}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

冒頭の注意事項

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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. 警告内容とその理由

1. 警告

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

1.1 本剤は、重症感染症診療体制が整備され、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、本剤について十分な知識をもつ医師のもと、入院管理下で投与すること。

〈効能共通〉

1.2 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]

1.3 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 10 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]

1.4 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、同意を得てから投与を開始すること。[1.2、2.1、9.5 参照]

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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。

(解説)

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

1.1 本剤の適正使用を遵守するために、重症感染症診療体制が整備され、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、本剤について十分な知識をもつ医師のもと、入院管理下で投与する必要がある。

〈効能共通〉

1.2 ラットを用いた動物実験において初期胚の致死が認められ^{103, 104, 105)}、サル¹⁰⁶⁾、マウス¹⁰⁷⁾、ラット^{108, 109)}及びウサギ¹¹⁰⁾を用いた動物実験において催奇形性が認められている。本剤の投与により初期胚の致死及び催奇形性があらわれるおそれがあるため、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。(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

1.3 ラットを用いた動物実験において初期胚の致死が認められ^{103, 104, 105)}、サル¹⁰⁶⁾、マウス¹⁰⁷⁾、ラット^{108, 109)}及びウサギ¹¹⁰⁾を用いた動物実験において催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、次の点に留意すること。

- ・投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認すること。
- ・本剤の胎児への曝露の危険性について十分に説明し、投与期間中及び投与終了後 10 日間はパートナーと

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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。
- ・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指導すること。
(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

- 1.4 本剤を投与する場合には、患者又はその家族等に本剤の有効性及び催奇形性等の危険性について、十分に文書にて説明し、同意を得てから投与を開始すること。

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

- 1.5 抗インフルエンザウイルス薬の投与が、すべてのインフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではなく、患者によってはインフルエンザウイルスに感染しても軽度の臨床症状のみで、抗インフルエンザウイルス薬の投与が必要でない場合がある。本剤の投与にあたっては患者の状態を十分に観察した上で、本剤の有効性と危険性を考慮し、必要性を慎重に検討すること。

2. 禁忌内容とその理由

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. 2、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

(解説)

- 2.1 ラットを用いた動物実験において初期胚の致死が認められ^{103, 104, 105}、サル¹⁰⁶、マウス¹⁰⁷、ラット^{108, 1099}及びウサギ¹¹⁰を用いた動物実験において催奇形性が認められたことから禁忌とした。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、再投与によりショック等の過敏症を発現する危険性が高いため、このような患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

- 「V. 2. 効能又は効果に関する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

- 「V. 4. 用法及び用量に関する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は肝機能検査を実施し、観察を十分に行うこと。[9.3.1、9.3.2、11.1.4 参照]

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

- 8.2 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]

- 8.3 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]

(解説)

〈効能共通〉

- 8.1 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験において、肝機能に関連する副作用として、肝機能検査値上昇、AST 増加、ALT 増加、血中 ALP 増加が各 3.3% (1/30 例) に認められた。投与開始前及び投与中は肝機能検査を実施し、観察を十分に行うこと。

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

- 8.2 抗インフルエンザウイルス薬に共通の注意事項であり、薬事・食品衛生審議会薬事分科会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (厚生労働省、2018 年 5 月 16 日及び 2018 年 7 月 13 日開催) において、抗インフルエンザウイルス薬の「異常行動」に関する安全対策について審議された結果、

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。

②すべての抗インフルエンザウイルス薬で、「異常行動」の発現頻度は 10 代と 10 歳未満とで明確な差がないことから、インフルエンザ罹患時の患者全般に幅広く「異常行動」のリスクがある旨の注意喚起を強め、より一層の周知徹底を図るために記載した (2018 年 8 月 21 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0821 第 1 号)。

- 8.3 本剤は抗ウイルス剤であり、細菌に対する抗菌活性はなく、細菌感染症には効果がない。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ため、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。(「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

9.1.1 新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の再審査期間中に、合併症に痛風や高尿酸血症を有する患者(適応外使用における SARS-CoV-2 感染症患者)で痛風発作が発現した症例が報告された。また、重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験においても、合併症に痛風を有し、本剤投与中に痛風発作が発現した症例が報告された。(「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

【参考】血中尿酸値上昇の発現機序

腎糸球体からろ過された尿酸は、ほぼ全量再吸収された後、約 50%が再分泌され、さらに再吸収され、腎糸球体からろ過された尿酸の約 10%が体外に排泄される。尿酸の腎排出では、尿酸の尿細管再吸収には尿細管腔側に存在する尿酸トランスポーター1 (URAT1)、尿酸の尿細管分泌には尿細管基底膜側に存在する有機アニオントランスポーター (OAT1 及び OAT3) が関与していると考えられている¹¹⁾。

本剤による血中尿酸値上昇の発現機序は、本剤及び主代謝物である水酸化体が OAT1 及び OAT3 を阻害することにより尿酸の尿細管分泌を抑制し、水酸化体が URAT1 を介して尿酸再吸収を亢進させ、尿酸排出能が低下することによると考えられている。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類クラス C)

投与は推奨されない。本剤投与の可否はリスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤の曝露量が著しく増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[8.1、16.6.1 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類クラス A 及び B)

投与開始前にリスクを十分に検討し、慎重に投与すること。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[8.1、16.6.1 参照]

(解説)

- 9.3.1 海外で実施した肝機能障害患者の薬物動態を検討した臨床試験において、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) では、本剤の 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 倍に上昇した¹⁰²⁾。本剤の曝露量が著しく増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) では「投与は推奨されない。本剤投与の可否はリスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること」とした。
- 9.3.2 海外で実施した肝機能障害患者の薬物動態を検討した臨床試験において、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス A) では、本剤の 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 1.6 倍及び約 1.7 倍、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス B) では、それぞれ約 1.4 倍及び約 1.8 倍に上昇した¹⁰¹⁾。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、軽度及び中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス A 及び B) では「投与開始前にリスクを十分に検討し、慎重に投与すること」とした。

【参考】肝機能障害患者の薬物動態

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 1200 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与* (1200 mg/800 mg BID) 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 800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与* (800 mg/400 mg BID) 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)¹⁰²⁾。

*：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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者

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 10 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。[1.3、9.5 参照]

(解説)

9.4.1 ラットを用いた動物実験において初期胚の致死が認められ^{103, 104, 105}、サル¹⁰⁶、マウス¹⁰⁷、ラット^{108, 109}及びウサギ¹¹⁰を用いた動物実験において催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、次の点に留意すること。

- ・投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認すること。
- ・本剤の胎児への曝露の危険性について十分に説明し、投与期間中及び投与終了後 10 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。(「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)
- ・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指導すること。

【参考】

男性患者の避妊について

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」(令和 5 年 2 月 16 日付 薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号)を踏まえて下記のとおり検討した結果、男性患者の避妊は不要とした。男性に本剤(ファビピラビル)を投与する場合、投与終了後の血漿中からのファビピラビル消失が最も遅延すると考えられた重度肝機能障害を有する被験者をワーストケースと仮定して推定された、精液を介した女性パートナーの血漿中ファビピラビル濃度の最高値^{※1}は 0.190 μ g/mL となり、初期胚発生及び催奇形性リスクに対して十分な安全域(それぞれ 23.8 倍^{※2}及び 153 倍^{※3})が確保できることから、避妊は不要と考えられた¹¹²。

※1: 以下の仮定に基づき算出

・ 22 日間投与試験(JP120 試験)における C_{max}(平均値: 102.63 μ g/mL)とワーストケースでの上昇幅 3 倍を乗じた C_{max}(307.89 μ g/mL)に、ヒト精液移行性試験(US107 試験)での精液/血漿中濃度比の平均の 95%信頼区間の上限値(0.618)を乗じた値を、ワーストケースにおける精液中のファビピラビル濃度とする。

・ 男性の射精量を 5mL、女性の血液量を 5L とし、精液中のファビピラビルがすべて女性の体内に吸収される。

※2: ラット受胎能/初期胚発生試験の無毒性量 3mg/kg/日投与時の C_{max}(4.52 μ g/mL)と比較したときの安全域

※3: ラット胚・胎児発生試験の無毒性量 20mg/kg/日投与時の C_{max}(29.1 μ g/mL)と比較したときの安全域

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 妊婦

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。[1.2、1.4、2.1、9.4.1 参照]

(解説)

9.5 ラットを用いた動物実験において初期胚の致死が認められ^{103, 104, 105)}、サル¹⁰⁶⁾、マウス¹⁰⁷⁾、ラット^{108, 109)}及びウサギ¹¹⁰⁾を用いた動物実験において催奇形性が認められている。本剤の投与により初期胚の致死及び催奇形性があらわれるおそれがあるため、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。(「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

【参考】

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験^{103, 104, 105)}

雄ラットに交配前 63 日から交配期間中及び剖検前日までの 78~80 日間、雌ラットに交配前 14 日から交配期間中及び妊娠 7 日まで、3、10、30 mg/kg/日反復経口投与し、それぞれ無処置動物と交配させた結果、雌に 30 mg/kg/日で着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、性比の高値、雌雄の生存胎児体重の減少及び雄胎盤重量の増加がみられた。

マウス胚・胎児発生に関する試験¹⁰⁷⁾

妊娠マウスに妊娠 6 日から妊娠 15 日までの間、30、100、300、1000 mg/kg/日反復経口投与した結果、300 mg/kg/日で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)及び骨化数の減少、1000 mg/kg/日で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)及び骨化数の減少がみられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験^{108, 109)}

妊娠ラットに妊娠 7 日から妊娠 17 日までの間、6、20、60、200 mg/kg/日反復経口投与した結果、60 mg/kg/日で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及び骨格変異発現率の増加(腰椎過剰)、200 mg/kg/日で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)及び骨化数の減少がみられた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験¹¹⁰⁾

妊娠ウサギに妊娠 6 日から妊娠 18 日までの間、30、100、300、600、1000 mg/kg/日反復経口投与した結果、600 mg/kg/日で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)及び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)がみられた。

サル胚・胎児発生に関する試験¹⁰⁶⁾

妊娠カンクイザルに妊娠 20 日から妊娠 50 日までの間、50、100、200 mg/kg/日反復経口投与した結果、200 mg/kg/日で羊水過多、外表異常(口蓋裂、局所性浮腫、腹部膨満)及び内臓異常(腹水貯留、肺水腫及び肝臓の腫脹・変色巣)がみられた。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

9.6 臨床試験において、本剤(1200 mg)を1回服用し、投与中止1日後に本剤の水酸化体が母乳中に検出された症例が認められた。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ため、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。(「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

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 ヶ月間投与した試験では、若齢イヌ [7~8 ヶ月齢] 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。[5.3 参照]

(解説)

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。また、動物実験において、幼若イヌ [8 週齢] の 1 ヶ月間投与では、若齢イヌ [7~8 ヶ月齢] で死亡のなかった 100 mg/kg/日より低用量 (60 mg/kg/日) で途中死亡例が認められ、肺の変化、リンパ組織の萎縮又は退縮、肝細胞の出血性壊死、全身性浮腫又は血管拡張、心乳頭筋の変性/壊死又は鉍質沈着及び骨格筋線維の変性が認められた¹¹³⁾。幼若ラット [6 日齢] の 1 ヶ月間投与では、若齢ラット [6 週齢] で認められていない異常歩行、血中クレアチンキナーゼ増加、精巢の病理組織学的変化、肝細胞の変性及び凝固壊死、骨格筋線維の萎縮及び空胞化が認められた¹¹⁴⁾。(「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照)

(8) 高齢者

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。

(解説)

9.8 インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験 (承認用法及び用量より低用量で実施した試験) において、高齢者の患者数が少ないために単純な比較はできないが、高齢者 (65 歳以上) に認められた副作用の発現率は、非高齢者と比べて高くなることはなかった¹¹⁵⁾。

インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験、国際共同第Ⅲ相試験 (承認用法及び用量より低用量で実施した試験) における年齢別の副作用発現頻度 (臨床検査値異常を含む)

年齢	安全性評価対象例数	副作用発現例数 (%)
65 歳未満	496	99 (19.96)
65 歳以上	5	1 (1/5)
合計	501	100 (19.96)

分母が 5 以下は分数表示

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験において、SFTS 患者 (SFTS ウイルス陰性含む) で、年齢の上昇に伴い副作用の発現率がわずかに高くなる傾向がみられたが大きな差ではなく、SFTS 生存患者 (SFTS ウイルス陰性含む) でも同様の傾向がみられた¹¹⁶⁾。

重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験における年齢別の副作用発現頻度 (臨床検査値異常を含む)

年齢	SFTS 患者		SFTS 生存患者	
	安全性評価対象例数	副作用発現例数 (%)	安全性評価対象例数	副作用発現例数 (%)
65 歳未満	10	6 (60.0)	10	6 (60.0)
65 歳以上	7	5 (71.4)	7	5 (71.4)
75 歳未満				
75 歳以上	13	10 (76.9)	10	8 (80.0)
合計	30	21 (70.0)	27	19 (70.4)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

健康な非高齢者 6 例及び高齢者 6 例に本剤を 5 日間反復経口投与 [1 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 600 mg を 1 日 1 回投与] *したときのファビピラビルの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移 (体重による影響を少なくするため、体重を 60 kg に標準化) を比較した結果、高齢者では反復投与時にファビピラビルの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められた。高齢者は反復投与により血漿中濃度の上昇が認められたが、副作用の発現率は高くなることがなかったことから、高齢者への投与量の調整は必要ないと考えた⁹²⁾。しかし、高齢者は一般に生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら投与すること。

高齢者及び非高齢者のファビピラビル薬物動態パラメータ (体重 60 kg 標準化後)

投与時期	年齢	Cmax ^{a)} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	CL/F ^{b)} (L/hr)	CLr ^{b)} (L/hr)	Vd/F ^{b)} (L)
1 日目	非高齢者 45～64 歳	26.04 [23.9]	84.44 [21.2]	7.23 ±1.45	0.02 ±0.01	20.80 ±1.45
	高齢者 65 歳以上	19.76 [21.6]	71.95 [17.4]	8.43 ±1.28	0.02 ±0.00	23.34 ±1.06
5 日目	非高齢者 45～64 歳	36.10 [10.7]	153.99 ^{c)} [28.5]	3.65 ±1.28	0.02 ±0.01	15.14 ±1.83
	高齢者 65 歳以上	25.93 [10.8]	159.65 ^{c)} [19.0]	3.15 ±0.91	0.01 ±0.01	15.91 ±1.90

a) 幾何平均 [変動係数%] b) 平均±標準偏差 c) AUC₀₋₁₂ (µg·hr/mL)

※：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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

7. 相互作用

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。[16. 4、16. 7. 1 参照]

(解説)

ヒト肝サイトゾルを用いた *in vitro* 試験において、ファビピラビルは、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) により水酸化体に代謝される¹¹⁷⁾こと、AO を阻害する⁸⁸⁾こと、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、濃度依存的にチトクローム P-450 (CYP) 2C8 を阻害する⁸²⁾ことが確認された。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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 11.6mg/dL 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。
CYP2C8で代謝される薬剤 レパグリニド 等 [16.7.2 参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇し、左記薬剤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、左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
テオフィリン [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 A0 を阻害することにより、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。

(解説)

10.2 ピラジナミドとの併用¹¹⁸⁾

尿酸の腎排泄において、尿細管再吸収には尿細管腔側に存在する尿酸トランスポーター (URAT1)、尿細管分泌には尿細管基底膜側に存在する有機アニオントランスポーター (OAT1、OAT3) が関与していると考えられている。ピラジナミドは、代謝物のピラジン酸が URAT1 の交換基質として働き、URAT1 を介する尿酸との交換輸送を亢進させ、腎尿細管における尿酸の再吸収を促進させると考えられている¹¹¹⁾。本剤も尿酸の再吸収を促進させることから、本剤との併用により、相加的に血中尿酸値が上昇するおそれがあることから記載した。

【参考】ピラジナミド併用試験

健康成人 14 例を対象に、ピラジナミドを 1 日目から 15 日目まで 1 回 1.5g を 1 日 1 回経口投与、11 日目から本剤 (ファビピラビル) を初回は 1200 mg、2 回目は 400 mg、12 日目から 14 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回、15 日目は 400 mg を 1 日 1 回経口投与^{*}し、オープンラベル上乗せ法によりファビピラビルとピラジナミド併用時及び単独投与時の血中尿酸値に及ぼす影響を検討した。その結果、血中尿酸値の平均は、ファビピラビル投与前 (1 日目) の 6.2 mg/dL が、ピラジナミド単独投与 5 日目に 11.6 mg/dL まで上昇した。その後、ピラジナミド単独投与 11 日目までその値を維持し、併用 3 日目 (13 日目) に 13.9 mg/dL まで上昇した。ファビピラビル投与終了 1 日後 (16 日目) までその値を維持した後、事後検査 (22~24 日目) で 6.1 mg/dL とファビピラビル投与前の値に回復した。

ファビピラビル及びピラジナミド併用時の血中尿酸値の推移

	1 日目 投与前	3 日目	5 日目	8 日目	11 日目	13 日目	15 日目	16 日目	22~24 日目
平均 (mg/dL)	6.2	9.4	11.6	11.8	12.0	13.9	14.1	14.0	6.1

* : 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10.2 CYP2C8 で代謝される薬剤 (レパグリニド等)¹¹⁹⁾

本剤は CYP2C8 を阻害するため、CYP2C8 で代謝される薬剤と併用した場合、併用薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあることから記載した。

【参考】レパグリニド併用試験 (外国人データ)

健康成人男女 18 例を対象に、1 日目及び 13 日目にレパグリニド 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与、9 日目から本剤 (ファビピラビル) を初回は 1 回 1200 mg を 1 日 2 回、10 日目から 12 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回、13 日目は 1 回 800 mg を 1 日 1 回経口投与^{*}し、オープンラベル上乘せ法によりファビピラビルとレパグリニド併用時及び単独投与時の薬物動態を比較した。その結果、レパグリニド単独投与時 (1 日目) に対するファビピラビル併用時 (13 日目) のレパグリニドの幾何平均の比 (90%信頼区間) は、 C_{max} で 1.282 (1.164~1.412)、 AUC_{0-t} で 1.517 (1.369~1.682)、AUC で 1.505 (1.347~1.682) であり、これらは、いずれも 0.8~1.25 の範囲に収まらず、ファビピラビル併用によりレパグリニドの血漿中濃度は有意に上昇した。

レパグリニドの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC の幾何平均の比とその 90%信頼区間

項目	投与時期	幾何平均	幾何平均の比 ^{a)} [90%信頼区間]
C_{max} (ng/mL)	併用時 (13 日目)	11.75	1.282 [1.164, 1.412]
	単独投与時 (1 日目)	9.17	—
AUC_{0-t} ^{b)} (ng·hr/mL)	併用時 (13 日目)	17.99	1.517 [1.369, 1.682]
	単独投与時 (1 日目)	11.86	—
AUC (ng·hr/mL)	併用時 (13 日目)	18.44	1.505 [1.347, 1.682]
	単独投与時 (1 日目)	12.25	—

a) 併用時/単独投与時

b) t は血漿中濃度測定可能最終時点

^{*}: 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10.2 テオフィリン¹²⁰⁾

本剤は一部キサンチンオキシダーゼ (XO) により代謝され、テオフィリンは主に CYP1A2 で代謝され、その代謝産物がさらに XO で代謝される。このため、テオフィリン併用時では、テオフィリンの代謝物との XO の競合により、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがあることから記載した。

【参考】テオフィリン併用試験

健康成人男性 10 例を対象に、テオフィリンを 1 日目から 9 日目は 1 回 200 mg を 1 日 2 回、10 日目は 200 mg を 1 日 1 回経口投与し、本剤 (ファビピラビル) を 6 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、7 日目から 10 日目は 600 mg を 1 日 1 回、24 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回、25 日目は 600 mg を 1 日 1 回経口投与^{*}し、オープンラベル上乗せ法によりファビピラビルとテオフィリン併用時及び単独投与時の薬物動態を比較した。その結果、ファビピラビル単独投与 1 日目に対するテオフィリン併用 1 日目のファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.327 (1.192~1.477) 及び 1.270 (1.151~1.401) を示し、いずれの薬物動態パラメータの幾何平均の比の 90%信頼区間もあらかじめ定めた 0.8~1.25 の範囲に収まらなかった。ファビピラビル単独投与 2 日目に対するテオフィリン併用 2 日目のファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.029 (0.918~1.153) 及び 1.167 (1.039~1.311) を示し、 C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.8~1.25 の範囲内であったが、 AUC_{0-12} の幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.8~1.25 の範囲に収まらなかった。

ファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 (併用時/単独投与時) とその 90%信頼区間

パラメータ	投与時期	幾何平均	幾何平均の比 ^{a)} [90%信頼区間]
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	Theo+T-705a (併用 1 日目)	28.70	1.327
	T-705a (単独 1 日目)	21.63	[1.192, 1.477]
	Theo+T-705a (併用 2 日目)	34.72	1.029
	T-705a (単独 2 日目)	33.74	[0.918, 1.153]
AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Theo+T-705a (併用 1 日目)	100.30	1.270
	T-705a (単独 1 日目)	78.98	[1.151, 1.401]
	Theo+T-705a (併用 2 日目)	214.99	1.167
	T-705a (単独 2 日目)	184.18	[1.039, 1.311]

T-705a : ファビピラビル単独投与時

Theo+T-705a : テオフィリン及びファビピラビル併用時

a) Theo+T-705a/T-705a

^{*} : 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」又は「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与」

10.2 ファムシクロビル、スリンダクとの併用

ファムシクロビル及びスリンダクは AO により活性化体に代謝される。本剤は AO を阻害する⁸⁸⁾ことから、本剤との併用により活性化体の血中濃度が低下し、これらの薬剤の効果を減弱させるおそれがあることから記載した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。[8.2 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(頻度不明)、肝機能障害(0.2%)、黄疸(頻度不明)

[8.1 参照]

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 痙攣(0.2%)、精神神経症状(意識障害、譫妄、幻覚、妄想等)(頻度不明)

11.1.9 出血性大腸炎(頻度不明)

(解説)

11.1 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験等で認められた重篤な副作用の発現状況を踏まえ、設定した。また、従来、「重大な副作用(類薬)」の項に記載していた他の抗インフルエンザウイルス薬で報告されている重大な副作用を記載した。

11.1.1 因果関係は不明であるものの、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ため、抗インフルエンザウイルス薬に共通の注意事項として記載した。なお、国内外の臨床試験で、重篤な異常行動は認められていない。

11.1.2 国内外の臨床試験で、ショック、アナフィラキシーは報告されていないが、他の抗インフルエンザウイルス薬で報告されているため記載した。

11.1.3 国内外の臨床試験で、肺炎は報告されていないが、他の抗インフルエンザウイルス薬で報告されているため記載した。

11.1.4 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験で重篤な肝機能検査値上昇(3.3%、1/30例)が認められた。

11.1.5 国内外の臨床試験で、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)は報告されていないが、他の抗インフルエンザウイルス薬で報告されているため、記載した。

11.1.6 国内外の臨床試験で、急性腎障害は報告されていないが、他の抗インフルエンザウイルス薬で報告されているため、記載した。

11.1.7 国内外の臨床試験で、重篤な白血球減少、好中球減少、血小板減少は報告されていないが、他の抗インフルエンザウイルス薬で報告されているため、記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.8 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験で痙攣発作 (3.3%、1/30 例) が認められた。また、他の抗インフルエンザウイルス薬で精神神経症状 (意識障害、譫妄、幻覚、妄想等) が報告されているため、記載した。

11.1.9 インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験及び国際共同臨床第III相試験 (承認用法及び用量*より低用量で実施した試験) で重篤な血便排泄 (0.20%、1/501 例) が認められた。

*: 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」又は「1日目は1回 1800 mg を1日2回、2日目から10日目は1回 800 mg を1日2回経口投与」

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	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、紅斑	—
肝臓	AST 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加	—	血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加	—
腎臓	—	尿中ブドウ糖陽性	尿中血陽性	—
消化器	下痢 (4.5%)	悪心、腹痛、嘔吐	腹部不快感、胃炎、十二指腸潰瘍、血便排泄、口内炎	—
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、リンパ節症	—
代謝異常	血中尿酸増加 (7.0%) ^{注)} 、血中トリグリセリド増加	—	痛風 ^{注)} 、血中カリウム減少	—
呼吸器	—	—	喘息、口腔咽頭痛、鼻炎、鼻咽頭炎、誤嚥性肺炎	—
その他	—	—	味覚異常、血中 CK 増加、心電図 QT 延長、扁桃腺ポリープ、蜂巣炎、霧視、眼痛、回転性めまい、上室性期外収縮、心室性期外収縮、心電図 ST-T 部分異常、心電図 T 波逆転、色素沈着、筋肉痛、挫傷	発熱

注) [9.1.1 参照]

(解説)

11.2 インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験、国際共同第III相試験 (承認用法及び用量より低用量で実施した試験) 及び重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験で認められた副作用及び発現頻度に基づき記載した。また、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の再審査期間中に、適応外使用における SARS-CoV-2 感染症患者で発熱が報告されたため、頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- a) インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験、国際共同Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施した試験）

副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）

安全性評価対象例数	501 例
副作用発現例数	100 例
副作用発現件数	140 件
副作用発現率	19.96%

副作用の種類別の発現頻度

副作用の種類	副作用発現件数 (%)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	1 (0.20)
鼻炎	1 (0.20)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	
扁桃新生物	1 (0.20)
代謝および栄養障害	
高尿酸血症	1 (0.20)
神経系障害	
味覚異常	1 (0.20)
眼障害	
眼痛	1 (0.20)
霧視	1 (0.20)
耳および迷路障害	
回転性めまい	1 (0.20)
心臓障害	
上室性期外収縮	1 (0.20)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘息	1 (0.20)
口腔咽頭痛	1 (0.20)
胃腸障害	
血便排泄	1 (0.20)
胃炎	1 (0.20)
下痢	24 (4.79)
腹部不快感	2 (0.40)
腹痛	1 (0.20)
上腹部痛	3 (0.60)
悪心	3 (0.60)
嘔吐	3 (0.60)
十二指腸潰瘍	1 (0.20)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	2 (0.40)
そう痒症	2 (0.40)
発疹	2 (0.40)
丘疹	1 (0.20)
色素沈着障害	1 (0.20)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	1 (0.20)

(承認時集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床検査値異常の種類別の発現頻度

臨床検査値異常の種類	臨床検査値異常 発現件数 (%)
酵素検査 NEC	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.40)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.20)
血液学的検査 (血液型検査を含む)	
単球数増加	1 (0.20)
好中球数減少	9 (1.80)
網状赤血球数減少	1 (0.20)
白血球数減少	6 (1.20)
白血球数増加	2 (0.40)
肝胆道系検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.60)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.80)
血中ビリルビン増加	1 (0.20)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.20)
脂質検査	
血中トリグリセリド増加	7 (1.40)
代謝、栄養学および血液ガス検査	
血中尿酸増加	23 (4.59)
腎尿路系検査および尿検査	
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.60)
尿中血陽性	1 (0.20)
水分、電解質および無機質検査	
血中カリウム減少	1 (0.20)

(承認時集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

b) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験

副作用発現頻度 (臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	30 例
副作用発現例数	21 例
副作用発現件数	40 件
副作用発現率	70.0%

副作用の種類別の発現頻度

副作用の種類	副作用発現件数 (%)
血液およびリンパ系障害	
リンパ節症	1 (3.3)
心臓障害	
心室性期外収縮	1 (3.3)
胃腸障害	
慢性胃炎	1 (3.3)
悪心	1 (3.3)
口内炎	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	
蜂巣炎	1 (3.3)
代謝および栄養障害	
高トリグリセリド血症	3 (10.0)
痛風	1 (3.3)
高尿酸血症	7 (23.3)
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	1 (3.3)
神経系障害	
味覚異常	1 (3.3)
痙攣発作	1 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
誤嚥性肺炎	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	
薬疹	1 (3.3)
紅斑	1 (3.3)
発疹	2 (6.7)

(効能追加時集計)

臨床検査値異常の種類別の発現頻度

臨床検査値異常の種類	臨床検査値異常発現件数 (%)
心血管系検査 (酵素検査を除く)	
心電図 QT 延長	2 (6.7)
心電図 T 波逆転	1 (3.3)
心電図 ST-T 部分異常	1 (3.3)
酵素検査 NEC	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.3)
肝胆道系検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)
肝機能検査値上昇	1 (3.3)
脂質検査	
血中トリグリセリド増加	1 (3.3)
代謝、栄養学および血液ガス検査	
血中尿酸増加	6 (20.0)

(効能追加時集計)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

- a) インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験、国際共同第Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施した試験）

背景別の副作用発現頻度

背景因子	発現例数/症例数	発現率 (%)	
性別	男性	45/236	19.1
	女性	55/265	20.8
年齢	20～40 歳未満	53/284	18.7
	40～65 歳未満	46/212	21.7
	65 歳以上	1/5	1/5
腎機能	CLcr < 30mL/min	—/0	—
	30 ≤ CLcr < 50mL/min	1/2	1/2
	50 ≤ CLcr < 80mL/min	15/52	28.8
	80mL/min ≤ CLcr	84/447	18.8
肝機能 ^{a)}	正常	94/464	20.3
	異常	6/37	16.2
体重	40 kg 未満	0/3	0/3
	40～60 kg 未満	54/246	22.0
	60～80 kg 未満	43/224	19.2
	80 kg 以上	3/28	10.7
アルデヒドオキシダーゼ活性 ^{b)}	0～0.780 未満	27/98	27.6
	0.780～0.833 未満	33/97	34.0
	0.833～0.880 未満	31/97	32.0
	0.880～1 未満	33/100	33.0
実施国	日本	79/388	20.4
	韓国	9/42	21.4
	台湾	12/71	16.9
喫煙習慣	あり	28/144	19.4
	なし	72/357	20.2

(承認時集計)

- a) 薬剤投与前の肝酵素のいずれかの測定値 (アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ) が基準範囲上限値の 120%を超えた場合、肝機能異常患者と規定。
- b) アルデヒドオキシダーゼの活性を簡易的かつ代替的に測定する方法として、尿中の N1-methylnicotinamide (NMN)、2-pyridone 体及び 4-pyridone 体を用いた RP 値を指標とした。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

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。

(解説)

14.1 日本製薬団体連合会の自主申し合わせ、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に基づき記載した。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報告されているため、薬剤交付時にはPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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]で精巢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。

(解説)

15.2 ラット[12週齢]を用いた2週間反復投与精巢毒性試験において、重量(精巢上体、精囊、前立腺)の減少、病理組織学的検査で精上皮の変性、精上皮の減少、精細管の拡張及び精子細胞の停滞がみられた¹²¹⁾。また、若齢イヌ[7~8ヵ月齢]を用いた1ヵ月間反復投与毒性試験において、精上皮変性及び精子低形成、前立腺・精巢上体の萎縮がみられた¹²²⁾。マウス[11週齢]を用いた2週間反復投与精巢毒性試験では、精子形態異常発現率の増加及び精子活力の減少傾向がみられた¹²³⁾。なお、ウサギ(21週齢、600mg/kg/日までの投与量)¹²⁴⁾及びサル(5~6歳齢、150mg/kg/日までの投与量)¹²⁵⁾を用いた精巢毒性試験やヒトでの精巢安全性試験では精巢に対する影響は認められなかった。(「Ⅸ. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照)

【参考】精巢安全性試験(外国人データ)¹²⁶⁾

米国の健康成人男子を対象に、本剤及びプラセボを各58例に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^{*}した結果、投与終了後60日目及び90日目の精液パラメータ(精液量、精子濃度、精子運動率、精子生存率、直進運動率、精子数、精子正常形態率、総運動精子数)の平均値は基準範囲内で、投与後に異常値へ変化する傾向を認めなかった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【参考】ヒト精巣関連内分泌測定結果¹²⁷⁾

国内及び米国の健康成人男性、国内（一部韓国及び台湾を含む）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に、精巣に対する安全性を検討する目的で、インヒピン B、卵胞刺激ホルモン (FSH)、テストステロン、黄体形成ホルモン (LH) 等の内分泌を測定した。臨床試験を実施した用法及び用量^{注)}の範囲内では、本剤投与後の内分泌の推移は、プラセボ及びオセルタミビルリン酸塩と比べて特異な変動を示さなかった。また、非臨床で認められた精巣毒性は投与期間依存的であったが、本剤投与前後の各内分泌系の変化量と総投与量及び累積 AUC には明確な相関を認めなかった。

注) 各臨床試験における用法及び用量

日本の健康成人を対象とした追加反復投与試験及び高齢者反復投与試験：

本剤又はプラセボを1日目は1回 600 mg を1日2回、2日目から5日目は1回 600 mg を1日1回、又は1日目から4日目は1回 400 mg を1日2回、5日目は1回 400 mg を1日1回経口投与*

日本の健康成人を対象とした高用量反復投与試験：

本剤又はプラセボを1日目は1回 1200 mg と 400 mg を1回ずつ、2日目から6日目は1回 400 mg を1日2回、7日目は1回 400 mg を1日1回、又は1日目は1回 1200 mg と 600 mg を1回ずつ、2日目から6日目は1回 600 mg を1日2回、7日目は1回 600 mg を1日1回経口投与*

米国の健康成人を対象とした反復投与試験：

本剤又はプラセボを1日目から2日目は1回 600 mg を1日2回、3日目から5日目は1回 600 mg を1日1回、又は1日目から2日目は1回 800 mg を1日2回、3日目から5日目は1回 800 mg を1日1回経口投与*

米国の健康成人を対象とした高用量反復試験：

1日目は1回 1200 mg を1日2回、2日目から5日目は1回 600 mg を1日2回、又は1日目は1回 1200 mg を1日2回、2日目から5日目は1回 800 mg を1日2回経口投与*

米国の健康成人を対象とした精巣安全性試験：

1日目は1回 1200 mg を1日2回、2日目から5日目は1回 800 mg を1日2回経口投与*

日本、韓国及び台湾のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした比較試験：

本剤を1日目は1回 1200 mg と 400 mg を1回ずつ、2日目から5日目は1回 400 mg を1日2回*、又はオセルタミビルリン酸塩を5日間1回 75 mg を1日2回経口投与

日本のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした患者薬物動態試験：

本剤を1日目は1回 1200 mg と 400 mg を1回ずつ、2日目から5日目は1回 400 mg を1日2回経口投与*

*：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」又は「1日目は1回 1800 mg を1日2回、2日目から10日目は1回 800 mg を1日2回経口投与」

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

ファビピラビルの中枢神経系に対する作用 (マウスの一般状態及び行動に及ぼす影響)¹²⁸⁾、心血管系に対する作用 (イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響¹²⁹⁾ 並びに hERG 電流に及ぼす影響¹³⁰⁾ 及び呼吸系に対する作用 (ラットの呼吸機能に及ぼす影響¹³¹⁾ について検討した。また、代謝物 M1 について、心血管系に対する作用 (イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響¹³²⁾ 並びに hERG 電流に及ぼす影響¹³³⁾ を検討した。

被験物質：ファビピラビル

試験項目	動物種性：例数/群	投与経路	投与量 ^{a)} 又は添加濃度 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系 一般状態及び行動 (Irwin 変法)	マウス 雄:3	経口	30、125、500、2000	30、125 及び 500 mg/kg で影響なし。2000 mg/kg で自発運動の減少、異常歩行、体姿勢の弛緩、身縊り行動の減少、ジャンピング行動の出現、受動性の低下、位置確認の低下、触反応の過敏化、握力の低下、トラクションでの牽引力低下、とんぼ返り反射の低下及び体温下降。
心血管系	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	イヌ 雄:4	経口 15、50、150 (投与間隔：6～8 日間)	投与後 20 時間まで血圧 (収縮期、拡張期、平均)、心拍数及び心電図パラメータ (PR、QRS、QT、QTc) に影響なし。
	hERG 電流 (パッチクランプ法)	HEK293 細胞 (hERG 発現) 5	in vitro 40、200、1000 µmol/L (6.28～157 µg/mL)	40 及び 200 µmol/L で影響なし。1000 µmol/L で軽度抑制 (被験物質適用前に対する抑制率は、媒体対照群 2.7% に対し、1000 µmol/L で 8.1%)。
呼吸系	呼吸機能 (Whole body plethysmograph 法)	ラット 雄:6	経口 200、600、2000	投与後 8 時間まで呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響なし。

a) 特にことわりがない限り単回投与

被験物質：代謝物 M1 (ファビピラビルの水酸化体)

試験項目	動物種性：例数/群	投与経路	投与量 ^{a)} 又は添加濃度 (mg/kg)	試験結果
心血管系	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	イヌ 雄:2	静脈内 30	投与後 8 時間まで血圧 (収縮期、拡張期、平均)、心拍数及び心電図パラメータ (PR、QRS、QT、QTc) に影響なし。投与終了時の血漿中 M1 濃度は 68.2 µg/mL。
	hERG 電流 (パッチクランプ法)	HEK293 細胞 (hERG 発現) 5	in vitro 20、100、500 µmol/L (3.46～86.6 µg/mL)	影響なし。

a) 特にことわりがない限り単回投与

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

① ヒト骨髓造血前駆細胞の増殖に対する作用 (*in vitro*)

既存の抗ウイルス薬で骨髓毒性が知られている^{134, 135)}ことから、ヒト骨髓造血前駆細胞を用いた検討を行った。

その結果、前期赤芽球前駆細胞及び顆粒球単球コロニー形成細胞に対するファビピラビルの50%細胞増殖抑制濃度 (IC₅₀ 値) は、ジドブジン及びリバビリンよりも高値であった。

骨髓細胞増殖抑制作用 (IC₅₀ 値、 $\mu\text{g/mL}$)

細胞種	ファビピラビル	ジドブジン	リバビリン
前期赤芽球前駆細胞 (BFU-E)	539	0.0814	0.599
顆粒球単球コロニー形成細胞 (CFU-GM)	170	2.87	0.745

② ヒト肝癌由来 HepG2 細胞のミトコンドリアに対する作用 (*in vitro*)

既存の抗ウイルス薬でミトコンドリア毒性が知られている¹³⁶⁾ことから、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞を用いた検討を行った。

その結果、対照薬のジドブジンでは30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で乳酸産生量の増加がみられ、ザルシタピンでは3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で乳酸産生量の増加並びにミトコンドリア DNA 量の減少がみられたが、ファビピラビルは3000 $\mu\text{mol/L}$ (471 $\mu\text{g/mL}$) まで乳酸産生量及びミトコンドリア DNA 量に影響を及ぼさなかった。

③ 各種受容体結合に対する作用 (*in vitro*)

以下の受容体を用い、ファビピラビルの結合阻害作用を検討した。

ヒト由来	コレシストキニン受容体 (CCK ₁ 及び CCK ₂)、ドパミン受容体 (D ₁ 、D _{2L} 及び D ₃)、エストロゲン受容体 (ER α 及び ER β)、ヒスタミン受容体 (H ₁ 及び H ₂)、ニューロテンシン受容体 (NT ₁)、プロゲステロン受容体 (PR-B)、セロトニン受容体 (5-HT ₃ 及び 5-HT _{5A})、セロトニントランスポーター、血管作動性腸管ペプチド受容体 (VIP ₁)、アロマターゼ (CYP19)
ラット由来	アンドロゲン受容体 (AR)、ムスカリン受容体 (M)、セロトニン受容体 (5-HT ₁ 及び 5-HT ₂)、オピエート受容体、甲状腺ホルモン受容体、ステロイド 5 α 還元酵素
モルモット由来	セロトニン受容体 (5-HT ₄)
ウシ由来	プロゲステロン受容体 (PR)

ファビピラビルは1000 $\mu\text{mol/L}$ (157 $\mu\text{g/mL}$) でヒト由来プロゲステロン受容体 (PR-B) を96%阻害したが、ウシ由来プロゲステロン受容体 (PR) に結合阻害はみられなかった。

さらに、ヒト由来プロゲステロン受容体アイソフォームに共通のリガンド結合部位に対して31.25~1000 $\mu\text{mol/L}$ (4.91~157 $\mu\text{g/mL}$) で阻害はみられなかった。

なお、その他の受容体及び酵素に対するファビピラビルの阻害作用はみられなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスの単回経口¹³⁷⁾及び単回静脈内投与¹³⁸⁾並びにラットの単回経口投与¹³⁹⁾では、いずれも2000 mg/kg で死亡はみられず、概略の致死量 (概略の最小致死量) は2000 mg/kg を上回る量であった。

被験物質：ファビピラビル

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性：例数	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	500, 1000, 2000	雄雌:各 5	>2000
	静脈内	500, 1000, 2000	雄雌:各 5	>2000
ラット	経口	500, 1000, 2000	雄雌:各 5	>2000

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験¹⁴⁰⁾、イヌ1ヵ月間反復経口投与毒性試験¹²²⁾及びサル2週間反復経口投与毒性試験¹⁴¹⁾でみられた所見から、ファビピラビルの主たる標的器官は造血組織、肝臓及び精巣であると考えられた。これらの変化は、いずれも投与期間中又は休薬期間中に回復するか、あるいは回復傾向を示した。

被験物質：ファビピラビル

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見						
ラット (6週齢)	1ヵ月間	経口	雄雌: 13 32 80 200	32 ^{a)}	<p>≥32: 血中リン脂質及び総コレステロールの減少 ≥80: 被毛及び爪の淡黄色着色、体重増加抑制、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、血中ALPの増加、肺重量の減少 200: 死亡例(雄 1/15例、最終投与翌日)に排尿障害及び循環障害を示唆する変化。 切歯の破折、摂餌量の減少、尿中のNa、K及びCl排泄量の減少、赤血球数及び網赤血球数の減少、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、骨髄検査で顆粒球系細胞比及び顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比の増加、血中のALT、総ビリルビン、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、トリグリセリド及びNaの増加、総蛋白及びKの減少、血中蛋白分画の変動、下垂体、唾液腺、胸腺、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣重量の減少、盲腸重量の増加、骨髄での造血低下、切歯に歯髄/象牙芽細胞層の嚢胞形成、象牙質の変性、歯髄の炎症性細胞浸潤及び壊死組織</p> <p>これらの変化は、1ヵ月間の休薬期間中に回復あるいは回復傾向</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">無毒性量での曝露量</th> </tr> <tr> <th>C_{max} (µg/mL)</th> <th>AUC₀₋₂₄ (µg·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>38.7-45.0</td> <td>365-550</td> </tr> </tbody> </table>	無毒性量での曝露量		C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	38.7-45.0	365-550
無毒性量での曝露量											
C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)										
38.7-45.0	365-550										
イヌ (7~8ヵ月齢)	1ヵ月間	経口	雄: 10 30 100 100[300] ^{b)} 雌: 10 30 100	10	<p>≥30: 嘔吐、体重及び摂餌量の減少、網赤血球数の減少、血中クレアチニンの増加 ≥100: 軟便又は下痢、白色被毛及び足掌の淡黄色着色、白血球数、好中球及びフィブリノーゲンの増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、血中のAST、ALT、LDH、トリグリセリド及び尿素窒素の増加 100[300]: 死亡例(2/5例、投与11又は25日)に肺の出血性壊死、炎症性細胞浸潤及び細菌感染並びにリンパ組織の萎縮。尿中ビリルビンの増加、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球及び好酸球の減少、プロトロンビン時間の延長、血中蛋白分画の変動、精巣における精上皮変性・精子低形成及び前立腺の萎縮</p> <p>これらの変化は、投与期間中又は1ヵ月間の休薬期間中に回復あるいは回復傾向</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">無毒性量での曝露量</th> </tr> <tr> <th>C_{max} (µg/mL)</th> <th>AUC₀₋₂₄ (µg·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10.9-12.2</td> <td>147-173</td> </tr> </tbody> </table>	無毒性量での曝露量		C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	10.9-12.2	147-173
無毒性量での曝露量											
C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)										
10.9-12.2	147-173										
サル (5~7歳齢)	2週間	経口	雄雌: 100 200 300	100	<p>≥200: 体重及び摂餌量の減少、フィブリノーゲンの増加、血中トリグリセリドの増加 300: 流涎、尿中Cl排泄量の減少、尿のpHの低下、比重の増加及びケトン体の増加、プロトロンビン時間の延長、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、血中のAST及びALTの増加、総コレステロール、血糖及びアルブミンの減少並びに肝重量の増加、肝細胞の空胞変性、盲腸粘膜上皮の粘液減少</p> <p>これらの変化は、8週間の休薬期間中に回復</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">無毒性量での曝露量</th> </tr> <tr> <th>C_{max} (µg/mL)</th> <th>AUC₀₋₂₄ (µg·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>109-112</td> <td>569-837</td> </tr> </tbody> </table>	無毒性量での曝露量		C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	109-112	569-837
無毒性量での曝露量											
C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)										
109-112	569-837										

a) 32 mg/kgでの血中リン脂質及び総コレステロールの減少については、軽度な変化であり、また、病理組織学的検査を含め、この他には異常がなかったことから、その毒性学的意義は小さいと考えられた。

b) 300 mg/kg/日で投与を開始したが、投与1週に著しい摂餌量の減少がみられたことから、投与7日以降は100 mg/kg/日に減量した。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

In vitro 試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験¹⁴²⁾は陰性であったが、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験¹⁴³⁾及びマウスリンフォーマ TK 試験¹⁴⁴⁾で陽性であった(被験物質: ファビピラビル)。染色体異常誘発の機序に関する検討試験^{145, 146)}を実施した結果、ファビピラビルの *in vitro* 染色体異常誘発性は直接的な DNA への障害作用よりはむしろ、細胞内核酸プールの不均衡 (dATP 及び dTTP 量の減少、dGTP 量の減少傾向並びに dCTP 量の増加) に基づくと推測された。

In vivo 試験では、ラット小核試験 (ファビピラビル 500、1000 及び 2000 mg/kg、2 日間反復経口投与)¹⁴⁷⁾において、2000 mg/kg で小核を有する幼若赤血球の出現頻度が軽度に増加した。同条件下 (2000 mg/kg の 2 日間投与) では、持続的な体温低下に加え、低酸素状態を推定させる呼吸不整、横臥位等の異常がみられ¹⁴⁸⁾、体温低下や低酸素状態による小核出現頻度の増加が報告されていること^{149, 150, 151)}、ラット小核試験において 1000 mg/kg では陰性であり、マウスに同用量を 2 週間経口投与しても小核の誘発は認められなかったこと¹⁵²⁾、更にラット肝細胞不定期 DNA 合成試験¹⁵³⁾は陰性であったことを考え合わせると、ラット小核試験における 2000 mg/kg での陽性結果については、ファビピラビルの生体内での直接作用による可能性は低いと考えられた。

なお、ラット小核試験で陰性結果が得られた 1000 mg/kg 投与における曝露は、 C_{max} が 961 µg/mL、 AUC_{0-t} が 16、435 µg·hr/mL であった。

(4) がん原性試験

ファビピラビルの臨床使用期間は 5 日間であること、また、反復投与毒性試験ではいずれの器官及び組織にも前がん病変はみられず、未変化体又は代謝物の長期停滞による局所的な組織の反応もなかったこと、更に、生体内では遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられることから、がん原性試験を実施していない。

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

ファビピラビルは雌親動物への投与によってラット初期胚に対する致死作用を、更に各種動物で催奇形性を示した。

各生殖発生毒性試験における無毒性量及び試験成績を以下に示す。

被験物質：ファビピラビル

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット ^{103, 104)}	経口	雄: 30、60、100、200 [300] ^{a)} 雌: 30、60、100、200	F ₀ 一般毒性: 雄 30、雌 10 F ₀ 生殖能: 30 F ₁ 胎児: 雄 30、雌 3	雌雄親動物に 30 mg/kg/日を投与した際にみられた次世代発生への影響は、雄親動物のみに同用量を投与した場合に認められなかった。雌親動物のみに投与した場合は、次世代に及ぼす影響として、10 mg/kg/日で雌の生存胎児体重の減少、30 mg/kg/日で着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少等がみられた。
	ラット (追加試験) ¹⁰⁵⁾	経口	雄雌: 3、10、30		
胚・胎児発生	マウス ¹⁰⁷⁾	経口	雌: 30、100、300、1、000	F ₀ 一般毒性: 100 F ₀ 生殖能: 300 F ₁ 胎児: 100	母動物に摂餌量の減少がみられた 300 mg/kg/日以上で胎児の外表異常の増加及び骨化数の減少がみられた。
	ラット ¹⁰⁹⁾	経口	雌: 6、20、60、200	F ₀ 一般毒性: 20 F ₀ 生殖能: 60 F ₁ 胎児: 20	母動物に体重増加抑制がみられた 60 mg/kg/日以上で胎児の骨格変異の増加がみられた。
	ラット ¹⁵⁴⁾	経口	雄雌: 20、60、200	F ₀ 一般毒性: 雄 20、雌 60 F ₀ 生殖能: 雄 20、雌 60 F ₁ 胎児: 20	雄親動物への交配前投与によって胚・胎児死亡及び胎児の形態異常発現頻度が増加することはなかった。
	ウサギ ¹¹⁰⁾	経口	雌: 30、100、300、600、1、000	F ₀ 一般毒性: 300 F ₀ 生殖能: 300 F ₁ 胎児: 300	母動物に死亡、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた 600 mg/kg/日で胎児の骨格異常及び骨格変異の増加がみられた。
	サル ¹⁰⁶⁾	経口	雌: 50、100、200	F ₀ 一般毒性: 200 F ₀ 生殖能: 200 F ₁ 胎児: 100	50 及び 100 mg/kg/日で異常はなかったものの、母動物に明らかな影響が認められなかった 200 mg/kg/日で胎児の外表面異常又は内臓異常がみられた。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット ¹⁵⁵⁾	経口	雌: 10、30、100	F ₀ 一般毒性: 30 F ₀ 生殖能: 100 F ₁ 出生児: 30	母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた 100 mg/kg/日で生存出生児数の減少、死亡出生児数の増加、生後 4 日生存率の減少及び体重増加抑制がみられた。

a) 300 mg/kg/日で投与を開始したが、投与 18~32 日に 1 例を切迫屠殺し、8 例が死亡したことから、投与 35 日以降は 200 mg/kg/日に減量した。

また、初期胚への影響及び催奇形性の臨床曝露比を以下に示す。

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

動物種	初期胚への影響	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 : 1367µg・hr/mL (平均)
AUC (µg・hr/mL)	48	439	333	1300	775	
動物/ヒト AUC 比	0.04	0.32	0.24	0.95	0.57	
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	0.12	1.3	0.87	8.9	1.6	

注1) 承認用法及び用量 (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)投与時の最大値。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

動物種	初期胚への影響	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： 1932.82 μg・hr/mL
AUC(μg・hr/mL)	48	439	333	1300	775	
動物/ヒトAUC比	0.02	0.23	0.17	0.67	0.40	
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	0.08	0.89	0.61	6.3	1.1	

注1) 1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から21日目は1回800mgを1日2回、22日目は1回800mgを1日1回投与時の定常状態での値(AUC_τより2回分を想定、2×966.41 μg・hr/mL)。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与。総投与期間は10日間。」。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性¹⁵⁶⁾

ラットにおけるT細胞依存性抗体産生試験(ファビピラビル13、32及び80mg/kg/日1ヵ月間反復経口投与)において、体重増加抑制がみられた80mg/kg/日(AUC₀₋₂₄:1190~1790 μg・hr/mL)でもT細胞依存性抗体産生及びリンパ組織(脾臓、胸腺)重量に異常はなかった。

2) 代謝物の毒性

ファビピラビルの主代謝物M1は、細菌を用いる復帰突然変異試験¹⁵⁷⁾及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験¹⁵⁸⁾で陰性であった(*in vitro*)。

また、ラットやイヌと比較してM1の生成量が多いサルを用いた2週間反復経口投与毒性試験¹⁴¹⁾では、無毒性量100mg/kg/日でのM1のAUC₀₋₂₄は173~212 μg・hr/mLであった。

ラットにおける着床までの初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する試験¹⁵⁹⁾では、M1は投与可能最大量の100mg/kg/日で着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に対する毒性を示さなかった。

3) 光毒性¹⁶⁰⁾

マウス光毒性試験(ファビピラビル30、100及び300mg/kg、単回経口投与)では、30mg/kgで陰性であった。100mg/kgでは陽性を示したものの、発現した皮膚反応には回復傾向が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

4) 精巣毒性

各種動物での精巣に対する無毒性量及びその AUC から、非げっ歯類よりもげっ歯類、特にラットはファビピラビルの精巣毒性に対して高い感受性を示し、ファビピラビルの精巣毒性発現には種差が存在すると考えられた。

なお、サルでは 300 mg/kg/日の 2 週間投与 (AUC_{0-t}: 9980 µg·hr/mL) 及び 150 mg/kg/日の 6 週間投与 (AUC_{0-t}: 1970 µg·hr/mL) でも精巣毒性は認められなかった。

被験物質：ファビピラビル

投与期間	動物種	投与経路/投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	無毒性量での AUC _{0-t} ^{a)} (µg·hr/mL)	特記すべき所見
1 週間	ラット ¹⁶¹⁾	経口 100	100	1602 ^{b)}	精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の各重量並びに病理組織学的検査において、投薬による異常はみられなかった。
	ラット ¹⁶²⁾	経口 30、60、 100	100	1602 ^{b)}	精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の各重量並びに病理組織学的検査において、投与 1 週、回復 6 週ともに、いずれの用量でも投薬による異常はみられなかった。
2 週間	マウス ^{163, 133)}	経口 30、100、 300、1000	300	1111	1000mg/kg/日で精子検査での異常 (精子活力の減少傾向、精子形態異常発現率の増加) が認められた。
	ラット ^{121, 164)}	経口 30、60、 100、300	60	789 ^{b)}	100mg/kg/日で精子検査での異常 (精子数、運動精子率及び精子活力の減少傾向、精子形態異常発現率の増加傾向)、精巣上体重量の減少傾向及び精巣の病理組織学的検査において精子細胞の停滞がみられた。
	ラット ¹⁶⁵⁾	経口 30、100、 200	—	—	100 及び 200 mg/kg/日でみられたラット精巣への影響は 13 週間の休薬により回復した。
	ウサギ ¹²⁴⁾	経口 200、600	600	4670	致死量の 600 mg/kg/日でも、精子検査及び精巣の病理組織学的検査で異常はなかった。
	サル ¹⁴¹⁾	経口 100、 200、300	300	9980	体重減少がみられた 300 mg/kg/日でも血中テストステロン及びインヒピン B 濃度の推移並びに精巣の病理組織学的検査で異常はなかった。
6 週間	ラット ¹⁵⁴⁾	経口 20、60、 200	20	223 ^{b)}	60 mg/kg/日以上で精子検査及び精巣の病理組織学的検査での異常が認められた。
	サル ¹²⁵⁾	経口 70、100、 150	150	1970	最高用量の 150 mg/kg/日で血中テストステロン及びインヒピン B 濃度、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の重量並びに病理組織学的検査で異常はなかった。

a) 最終回投与日の値を示した。

b) ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験からの推定値を示した。

IX. 非臨床試験に関する項目

5) 幼若動物の毒性

8 週齢の幼若イヌ [ヒト児童期 (2~11 歳) の初めに相当] の 1 週間、2 週間、1 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び 6 日齢の幼若ラット [ヒト正期産新生児に相当] の 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験成績より、幼若動物ではファビピラビルの毒性がより強く発現する可能性が示唆された。幼若イヌの 1 ヶ月間反復経口投与において、60 mg/kg/日で死亡が認められたが、1 及び 2 週間反復経口投与ではそれぞれ 160 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日の投与量まで死亡例は認められなかった。

被験物質：ファビピラビル

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
幼若イヌ (8 週齢)	1 週間 ¹⁶⁶⁾	経口	雄： 60、100、160	—	8 週齢の幼若イヌを用いた 1 ヶ月間反復経口投与試験での最小致死量 (60 mg/kg/日) で死亡例はなく、160 mg/kg/日まで死亡はみられなかった。
	2 週間 ¹⁶⁶⁾	経口	雄： 60、100	—	8 週齢の幼若イヌを用いた 1 ヶ月間反復経口投与試験での最小致死量 (60mg/kg/日) で死亡例はなく、100 mg/kg/日まで死亡はみられなかった。
	1 ヶ月間 ¹¹³⁾	経口	雄雌： 15、30、60、 100	30	7~8 ヶ月齢の若齢イヌ [ヒト青少年期 (12~16 又は 18 歳) 以降に相当] を用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 ⁴⁸⁾ での致死量よりも低い用量及び曝露 (60 mg/kg/日、AUC ₀₋₂₄ :1240~1330 µg·hr/mL) で死亡が認められた。死亡例には心乳頭筋の変性/壊死及び鉍質沈着等がみられた。
幼若ラット (6 日齢)	1 ヶ月間 ¹¹⁴⁾	経口	雄雌： 50、100、300	—	6 週齢の若齢ラット (ヒト児童期の終わりに相当) を用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験で認められなかった異常歩行、血中 CK の増加、精巣での多核巨細胞形成及びセルトリ細胞の空胞化、骨格筋線維の萎縮が 100 mg/kg/日 (AUC ₀₋₂₄ : 971 ~ 972 µg·hr/mL) で、肝細胞の変性/凝固壊死並びに骨格筋線維の萎縮及び空胞化が 300 mg/kg/日でみられた。 100 mg/kg/日でみられた異常歩行は休薬 10 日までに回復し、骨格筋線維の萎縮も 1 ヶ月間の休薬によって回復傾向を示した。

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アビガン®錠 200mg 劇薬・処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ファビピラビル
劇薬

2. 有効期間

有効期間：10年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
RMP のリスク最小化活動のために作成された資材（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

2014年3月24日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アビガン®錠 200mg	2014年3月24日	22600AMX00533000	2024年8月15日	2024年8月15日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能変更、用法及び用量変更：2024年6月24日

追加された効能・効果

重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

追加された用法・用量

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与する。総投与期間は10日間とすること。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2023年6月7日

再審査結果：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 8年：2014年3月24日～2022年3月23日（終了）

重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症 10年：2024年6月24日～2034年6月23日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

ただし、用法及び用量には以下の記載がある。

6. 用法及び用量（抜粋）

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

総投与期間は5日間とすること。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

総投与期間は10日間とすること。

13. 各種コード

販売名	包装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト 電算コード
アビガン®錠 200mg	90錠 [10錠 (PTP)×9]	6250054F1022	6250054F1022	1877823020101	628778202

14. 保険給付上の注意

本剤は「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」に対して使用した場合にのみ保険給付される。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Yu XJ, et al. : N Engl J Med. 2011; 364: 1523-32. (PMID: 21410387)
- 2) International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. EC52, Online meeting: [updated 2020 Oct]. ICTV Taxonomy history: SFTS virus. Available from:
https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20141803&src=NCBI&ictv_id=20141803
- 3) Liu Q, et al. : Lancet Infect Dis. 2014; 14: 763-72. (PMID: 24837566)
- 4) Li DX. : Clin Microbiol Infect. 2015; 21: 614-20. (PMID: 25769426)
- 5) Gai ZT, et al. : J Infect Dis. 2012; 206: 1095-102. (PMID: 22850122)
- 6) 加藤康幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き 改訂新版2019. [Internet]. 西條政幸, 惣那賢志, 倭正也, 前田健 協力. 平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究.
Available from: http://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/SFTS_2019.pdf
- 7) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行令の一部を改正する政令等の施行について (施行通知)」 [平成25年 (2013年) 2月22日 健発0222第2号].
- 8) Kato H, et al. : PLoS One 2016; 11: e0165207. (PMID: 27776187)
- 9) Kobayashi Y, et al. : Emerg Infect Dis. 2020; 26: 692-9. (PMID: 32186502)
- 10) Suemori K, et al. : PLoS Negl Trop Dis. 2021; 15: e0009103. (PMID: 33617533)
- 11) Li H, et al. : Signal Transduct Target Ther. 2021; 6: 145. (PMID: 33859168)
- 12) Yuan Y, et al. : EBioMedicine. 2021; 72: 103591. (PMID: 34563924)
- 13) 社内資料: アビガン錠 (ファビピラビル) の国内承認用法・用量での薬物動態試験－健康被験者を対象とした薬物動態、安全性及び忍容性の検討－
- 14) Favipiravir Bridging Study: A Phase 1/2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Different Dosing Regimens of Favipiravir in Healthy Adult Subjects and Adult Subjects with Uncomplicated Influenza US213試験 (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.9.4)
- 15) 重症熱性血小板減少症候群を対象としたファビピラビルの臨床第Ⅲ相試験－多施設共同、オープンラベル、既存対照比較試験－ JP321試験 (2024年6月24日承認、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.6.6)
- 16) T-705aの臨床第Ⅰ相単回投与試験 健康被験者を対象とした薬物動態と忍容性の検討～プラセボとの二重盲検試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.3.1)
- 17) 健康成人を対象としたファビピラビルのQT/QTc評価試験～ランダム化クロスオーバー試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.7.1)
- 18) T-705aの臨床第Ⅰ相反復投与試験 健康被験者を対象とした薬物動態と忍容性の検討～プラセボとの二重盲検試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.4.1)
- 19) ファビピラビルの高用量反復投与試験 健康被験者を対象とした薬物動態と忍容性の検討 ～プラセボとの二重盲検試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.4.5)
- 20) ファビピラビルの22日間反復投与試験 健康被験者を対象とした薬物動態、安全性及び忍容性の検討－ (2024年6月24日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.2.2.1)
- 21) ファビピラビルの追加高用量反復投与試験 健康被験者を対象とした薬物動態と忍容性の検討 ～米国の用法・用量を考慮した用法・用量の検討～ (2024年6月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 22) T-705aの臨床第Ⅱ相試験 季節性インフルエンザウイルス感染症治療におけるT-705aの用量反応性の検討～ランダム化、多施設共同、二重盲検試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.9.1)
- 23) A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Favipiravir in Adult Patients with Uncomplicated Influenza (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.9.3)
- 24) 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 (2024年6月24日承認、CTD2.7.3.4)
- 25) ファビピラビル(T-705)の各種臨床分離重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス株に対する感受性測定 (2024年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 26) Tani H, et al. : mSphere. 2016; 1: e00061-15 (PMID: 27303697)
- 27) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス感染マウスに対するT-705の効果 (2024年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2)

X I . 文献

- 28) *In vitro* 抗ウイルス活性及び*in vivo* 治療効果 (2024年6月24日承認、CTD2.6.2.6.1.1)
- 29) Hayden F G., et al. : J Infect Dis. 2022; 226(10): 1790-1799 (PMID: 35639525)
- 30) A Phase III, Double-Blind, Non-Inferiority Study of Favipiravir versus Oseltamivir Phosphate in Patients with Influenza Virus Infection – A Multicenter, Double-Blind Study on Dynamic Allocation - (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.1.5.3、CTD2.7.6.9.2)
- 31) 国内疫学研究データ (外部対照) との致死率の比較 (2024年6月24日承認、CTD2.5.4.2.2)
- 32) Kato H, et al. : PLoS One 2016; 11: e0165207 (PMID: 27776187)
- 33) Kobayashi Y, et al. : Emerg Infect Dis. 2020; 26: 692-9 (PMID: 32186502)
- 34) Yokomizo K, et al. : Int J Environ Res Public Health. 2022; 19: 2271 (PMID: 35206459)
- 35) Crump A, et al. : JMA J. 2020; 3: 295-302 (PMID: 33225100)
- 36) Kawaguchi T, et al. : Viruses. 2021; 13: 785 (PMID: 33925061)
- 37) Ashizawa H, et al. : Viruses. 2022; 14: 279 (PMID: 35215872)
- 38) 富田直明 : 日本公衛誌 2022; 69: 517-26.
- 39) Kutsuna S, et al. : J Infect Chemother. 2023; 29: 490-4 (PMID: 36736960)
- 40) Saijo M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2025; 69(12):e0106225 (PMID: 41105525)
- 41) Royal College of Physicians : National Early Warning Score (NEWS): Standardising the Assessment of Acute-Illness Severity in the NHS. Royal College of Physicians. 2012.
- 42) 中国での臨床研究の結果 (2024年6月24日承認、CTD2.5.4.2.6)
- 43) Li H, et al. : Lancet Infect Dis. 2018; 18: 1127-37 (PMID: 30054190)
- 44) Wang L, et al. : BMC Infect Dis. 2017; 17: 42 (PMID: 28061758)
- 45) Jia B, et al. : PLoS Negl Trop Dis. 2017; 11: e0005909 (PMID: 28934195)
- 46) Furuta Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 981-6 (PMID: 15728892)
- 47) 高橋 和美 ほか : 医学と薬学 2011; 66: 429-41
- 48) Yamada H, et al. : Viruses. 2021; 13: 1061-1073 (PMID: 34205062)
- 49) Assessment of *in vitro* antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant strains, 2009 A(H1N1) pandemic and other influenza viruses (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 50) Takashita E, et al. : Antiviral Res 2016; 132: 170-7 (PMID: 27321665)
- 51) Therapeutic effect of T-705 on pulmonary viral load in influenza virus-infected mice (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
- 52) Itoh Y, et al. : Nature 2009; 460: 1021-5 (PMID: 19672242)
- 53) Watanabe T, et al. : Nature 2013; 501: 551-5 (PMID: 23842494)
- 54) Therapeutic effect of T-705 against influenza A/Aichi/2/68 virus infection in a SCID mouse model: evaluation of the survival time (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2.2.6)
- 55) Efficacy of T-705 in the treatment of cynomolgus macaques infected with a highly pathogenic H5N1 avian influenza virus isolated from a human (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2.6.3)
- 56) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス感染マウスに対するT705の効果 (2024年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 57) Gowen B, et al. : J Virol. 2017; 91(3): e01942-16 (PMID: 27881648)
- 58) T-705とGS-4071とのA型インフルエンザウイルスに対する*in vitro*併用効果 (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2.3.1)
- 59) ファビピラビル (T-705) に対して耐性を示す重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの獲得 (2024年6月24日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 60) T-705aの健康成人を対象とした予備的食事の影響検討試験～ランダム化クロスオーバー試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.1.1)
- 61) 健康成人を対象としたファビピラビルの食事の影響試験～ランダム化クロスオーバー試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.1.2)
- 62) ファビピラビルの臨床第III相試験 インフルエンザ患者を対象とした薬物動態と安全性の検討～オープンラベル、多施設共同試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.8.1)
- 63) 薬物動態、有効性及び安全性併合解析 (2024年6月24日承認、CTD2.7.2.3.1.1、CTD2.7.2.3.1.4)
- 64) T-705aとオセルタミビルとの併用試験～T-705aとオセルタミビルの相互作用の検討～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.2)
- 65) A Phase I, Single-Center, Open-label Study Assessing the Drug-Drug Interaction between Favipiravir and Acetaminophen in Healthy Volunteers (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.3)

- 66) A Phase I, One-Sequence, Open-label Study to Assess the Effect of an Aldehyde Oxidase Inhibitor (Raloxifene Hydrochloride) on the Pharmacokinetics of Favipiravir in Healthy Adult Postmenopausal Female Volunteers (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.4)
- 67) A Phase I, One-sequence, Open-label Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Favipiravir on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Ortho-Novum 1/35, Norethindrone 1 mg/Ethinyl estradiol 0.035 mg) in Healthy Adult Female Premenopausal Volunteers (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.5)
- 68) ファビピラビルとヒドララジン塩酸塩との併用試験ーファビピラビルとヒドララジン塩酸塩の相互作用の検討ー (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.7)
- 69) 健康成人を対象としたファビピラビルとトリアゾラム及びメトホルミン塩酸塩との薬物相互作用試験 (2024年6月24日承認、CTD2.7.6.5)
- 70) Pharmacokinetics study in mice following a single and repeated administration of T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.3.1)
- 71) Tissue radioactivity distribution, excretion, and metabolite profile in plasma, testis, and urine after single oral administration of ¹⁴C-T-705 in cynomolgus monkeys (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.4.1.3)
- 72) The placental transfer and lacteal excretion of radioactivity after a single oral administration of ¹⁴C-T-705 in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.4.5、CTD2.6.4.6.3)
- 73) A Phase I, Single-Center, Open-Label, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Distribution of Favipiravir into Semen in Healthy Volunteers (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.7.3)
- 74) Tissue radioactivity distribution and metabolite profile after single oral administration of ¹⁴C-T-705 in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.4.1.1)
- 75) Dose dependency of plasma pharmacokinetics of T-705 and lung concentration of ribosyl triphosphate of T-705 in mice following a single oral administration of T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 76) The *in vitro* Serum Protein Binding of ¹⁴C-T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.4.3.1)
- 77) Metabolite profile of T-705 in human plasma and urine (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 78) Metabolism of T-705 in human peripheral blood mononuclear cells - Metabolism to T-705M6 (ribosyl triphosphate of T-705) (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.1.2.3)
- 79) Isolation and structural analysis of T-705 metabolites in rat urine (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 80) Urinary and fecal metabolites in rats after a single oral administration of ¹⁴C-T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 81) ¹⁴C-T-705のラットにおける単回経口投与後の尿、糞及び呼吸中排泄 (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 82) Evaluation of Inhibitory Effects of T-705 on Cytochrome P450 (CYP) Using Human Liver Microsomes (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.7.1.1、CTD2.7.2.2.1.4.1)
- 83) Inhibitory effects of T-705M1 on catalytic activities of human cytochrome P-450 isozymes (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.1.4.1)
- 84) *In Vitro* Enzyme Induction Study of T-705 in Primary Cultures of Freshly Isolated Human Hepatocytes (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.1.4.2)
- 85) Inhibitory effects of T-705 and its metabolite T-705M1 on catalytic activity of human cytochrome P450 2B6 (2024年6月24日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 86) CYP inhibition of T-705 and T-705M1 in human liver microsomes (2024年6月24日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 87) *In vitro* cytochrome P450 2B6 induction of T-705 in primary-cultured cryopreserved human hepatocytes (2024年6月24日承認、CTD2.6.4.7.3)
- 88) Mechanism-based inhibition of aldehyde oxidase by T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.7.2、CTD2.7.2.2.1.4.3)
- 89) *In Vitro* drug-drug interaction and theophylline - Effects of T-705 on metabolism of theophylline metabolite, 1-methylxanthine by xanthine oxidase - (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.1.4.4)
- 90) T-705代謝物 (T-705M1) の*in vitro* 抗インフルエンザウイルス活性 (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2.6.1)
- 91) A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Higher Doses of Favipiravir in Healthy Adult Volunteers (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.4.6)
- 92) T-705aの健康高齢者を対象とした反復投与試験～ランダム化・二重盲検・プラセボ対照試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.5.2)
- 93) T-705aの反復投与薬物動態試験 日本人健康被験者を対象とした薬物動態及び精巣に及ぼす影響の検討～プラセボとの二重盲検試験～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.4.3)
- 94) 単回投与時の薬物動態 (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 95) Davies B, et al. : Pharm Res 1993; 10: 1093-5 (PMID: 8378254)

- 96) T-705 and T-705M1 Assessments of the Transport Inhibition and Uptake Activity in Nine Human Transporters (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.1.5.1、CTD2.6.4.8.2.1、CTD2.6.4.8.2.2)
- 97) Substrate recognition of T-705 using OATP1B3-expressing cells (2024年6月24日承認、CTD2.6.4.7.4)
- 98) Lin T, et al. : J Pharm Sci. 2007; 96: 2485-93 (PMID: 17542019)
- 99) Inhibitory effects of T-705 and T-705M1 on transport and uptake of model substrates using transporter-expressing cells (2024年6月24日承認、CTD2.7.2.2.1.4、CTD2.6.4.7.5)
- 100) ATPase activity of T-705 and T-705M1 by human MDR1 expressing membranes (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.8.1.1)
- 101) *In vitro* study of inhibition effects of T-705 and T-705M1 on human P-glycoprotein (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.8.1.2)
- 102) Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Determine the Pharmacokinetics of Favipiravir in Adult Subjects With Hepatic Impairment and in Healthy Adult Subjects (2024年6月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 103) T-705のラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 104) T-705のラットを用いた経口投与による受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験の途中死亡例の病理組織学的検査 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 105) T-705のラットにおける経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の追加試験 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 106) T-705のカニクイザルにおける経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.12)
- 107) A study for effects of T-705 on embryo-fetal development in mice via oral administration (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.5)
- 108) T-705のラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する試験の予備試験 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.6)
- 109) T-705のラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する試験 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.7)
- 110) T-705のウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する試験 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.11)
- 111) 木村 弘章 ほか：日本臨床 2003; 61(増刊号1): 119
- 112) 避妊期間について (2024年6月24日承認、審査報告書)
- 113) A one-month repeated oral dose toxicity study of T-705 in juvenile dogs followed by a one-month recovery period (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.3.1)
- 114) One-month repeated oral dose toxicity study of T-705 in juvenile rats followed by recovery period (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.3.2)
- 115) 特別な患者集団及び状況下における安全性 内因性要因 (2014年3月24日承認、CTD2.7.4.5.1)
- 116) 特別な患者集団及び状況下における安全性 内因性要因 (2024年6月24日承認、CTD2.7.4.5.1)
- 117) Identification of Enzymes Involved in the Metabolism of T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.4.5.3.2.2)
- 118) ファビピラビルとピラジナミドとの併用試験—血中尿酸値に及ぼす影響の検討— (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.8)
- 119) A Phase I, One-Sequence, Open-label Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Favipiravir on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Adult Volunteers (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.6)
- 120) T-705aとテオフィリンとの併用試験～T-705aとテオフィリンを併用した場合の薬物動態に及ぼす影響の検討～ (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6.1)
- 121) Effect of T-705 on rat testis following a two-week repeated oral administration (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.4)
- 122) One-month repeated oral dose toxicity study of T-705 followed by one-month recovery study in beagle dogs (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.3.3)
- 123) Effect of T-705 on mouse testis following a 2-week repeated oral administration (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.1)
- 124) A two-week repeated oral dose testicular toxicity study of T-705 in rabbits (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.5)
- 125) A six-week repeated oral dose testicular toxicity study of T-705 in cynomolgus monkeys followed by a twelve-week recovery period (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.6)
- 126) A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Non-Inferiority, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Reproductive Safety of Favipiravir in Healthy Volunteers (2014年3月24日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4)
- 127) 精巣関連内分泌系検査報告書 (2014年3月24日承認、CTD2.7.4.A.1)
- 128) T-705の安全性薬理試験 (コアバッテリー試験): Irwin変法によるマウスの一般症状及び行動観察 (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.4.1.1)

X I . 文献

- 129) T-705の安全性薬理試験: 無麻酔・無拘束イヌの心血管系(血圧、心拍数及び心電図)に及ぼす影響(2014年3月24日承認、CTD2.6.2.4.2.1)
- 130) T-705の安全性薬理試験: hERG電流に及ぼす影響(2014年3月24日承認、CTD2.6.2.4.2.2)
- 131) T-705の安全性薬理試験: ラット呼吸機能に及ぼす影響(2014年3月24日承認、CTD2.6.2.4.3.1)
- 132) T-705M1の覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響(2014年3月24日承認、CTD2.6.2.4.4.1)
- 133) T-705M1の安全性薬理試験: hERG電流に及ぼす影響(2014年3月24日承認、CTD2.6.2.4.4.2)
- 134) Du DL, et al. : Br J Haematol. 1992; 80: 437-45 (PMID: 1316140)
- 135) Gogu SR, et al. : Life Sci. 1989; 45(4): iii-vii (PMID: 2761343)
- 136) Birkus G, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 716-23 (PMID: 11850253)
- 137) T-705のマウスにおける単回経口投与毒性試験(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.2.1)
- 138) T-705のマウスにおける単回静脈内投与毒性試験(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.2.2)
- 139) T-705のラットにおける単回経口投与毒性試験(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.2.3)
- 140) One-month repeated oral dose toxicity study of T-705 followed by one-month recovery study in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.3.1)
- 141) A two-week repeated oral dose toxicity study of T-705 in cynomolgus monkeys followed by an eight-week recovery period (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.3.4.2)
- 142) Bacterial reverse mutation test on T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.1.1)
- 143) Chromosomal aberration test of T-705 in cultured mammalian cells (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.1.2)
- 144) Mouse lymphoma TK assay of T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.1.3)
- 145) Effect of addition of nucleic precursors or pre-culture period on the incubation of chromosomal aberration by T-705 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.1.4.1)
- 146) Effect of T-705 on dNTP balance in CHL/IU cells (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.1.4.2)
- 147) Micronucleus test of T-705 in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.2.1)
- 148) Effect of T-705 on body temperature in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.2.3)
- 149) Asanami S, et al. : Mutat Res. 2000; 471: 81-6 (PMID: 11080663)
- 150) Tweats DJ, et al. : Mutat Res. 2007; 627: 78-91 (PMID: 17116417)
- 151) 長嶋 敏晴 ほか: 慈恵医大誌 1993; 108: 71-8 【染色体異常誘発に与える酸素欠乏の影響】
- 152) T-705のマウスにおける2週間反復経口投与毒性試験(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.2.3)
- 153) Unscheduled DNA synthesis test of T-705 with rat liver *in vivo* (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.4.2.2)
- 154) A study on the effects of oral administration of T-705 on male fertility potential and embryo-fetal development in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.8)
- 155) A study on the effects of oral administration of T-705 on pre- and post-natal development including maternal function in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.6.13)
- 156) T-705のラットにおける4週間反復経口投与免疫毒性試験: T細胞依存性抗体産生に及ぼす影響(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.1.1)
- 157) Bacterial reverse mutation test on T-705M1 (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.2.1)
- 158) A chromosomal aberration test of T-705M1 in cultured mammalian cells (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.2.2)
- 159) Study for effects of T-705M1 on early embryonic development by intravenous administration in rats (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.2.3)
- 160) T-705のマウスにおける経口投与による光毒性試験(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.1.1)
- 161) A one-week repeated oral dose testicular toxicity study of T-705 in rats followed by a six-week recovery period: effects on 100 mg/kg/day dosing (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.3)
- 162) A one-week repeated oral dose testicular toxicity study of T-705 in rats followed by a six-week recovery period (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.3)
- 163) T-705のマウスにおける2週間反復経口投与によるトキシコキネティクス試験(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.1)
- 164) A two-week repeated oral dose testicular toxicity study of T-705 in rats followed by a four-week recovery period: effects on 60 mg/kg/day dosing (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.4)
- 165) A two-week repeated oral dose testicular toxicity study of T-705 in rats followed by a thirty-one-week recovery period (2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.2.4)
- 166) T-705の幼若イヌにおける1週間及び2週間反復経口投与毒性試験及び回復性試験(2014年3月24日承認、CTD2.6.6.9.4.3.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。）
- 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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。[8.3 参照]

〈効能共通〉

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

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与する。総投与期間は10日間とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

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象第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。[16.1.1、17.1.1 参照]

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

7.3 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の症状の発現後速やかに投与を開始すること。

X II. 参考資料

海外における発売状況（2025年7月現在）

国名	タイ
会社名	Dr. Reddy's Thailand
販売名	AVIGAN
剤形・規格	フィルムコーティング錠・200mg
発売年月	2020年12月
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
用法及び用量	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。
国名	インドネシア
会社名	PT Beta Pharmacon
販売名	AVIGAN
剤形・規格	フィルムコーティング錠・200mg
発売年月	2024年12月
効能又は効果	① 新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 ② SARS-CoV-2による感染症
用法及び用量	① 1日目は1回目1200mg、2回目400mg、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とする。 ② 1日目は1回1600mgを1日2回、2日目以降7～14日目までは1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は14日間を超えてはならない。

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

2) 小児等に関する記載

該当しない

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

- ・粉砕後の安定性について

アビガン[®]錠 200mg 粉砕後の安定性試験を、下記 5 条件につき実施した。アビガン[®]錠 200mg 粉砕品は 25°C、90%RH の保存条件下で吸湿に由来する含量低下は認められるが、その他の保存条件では 4 週間安定であった。

アビガン[®]錠 200mg 粉砕後の安定性試験結果

保存条件	試験項目	保存期間		
		開始時	2 週間	4 週間
40°C 暗所	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
	定量 (%)	99.5	99.8	99.8
	水分 (%)	1.7	1.1	1.1
25°C 60%RH 暗所	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
	定量 (%)	99.5	97.7	97.8
	水分 (%)	1.7	2.8	2.9
25°C 75%RH 暗所	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
	定量 (%)	99.5	96.7	96.7
	水分 (%)	1.7	3.8	3.9
25°C 90%RH 暗所	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
	定量 (%)	99.5	94.6	94.1
	水分 (%)	1.7	5.8	6.1
1000 lx	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
	定量 (%)	99.5	97.8	97.9
	水分 (%)	1.7	2.1	2.2

定量法 (含量)、水分は繰り返し 3 回の平均値を示した。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

アビガン®錠 200mg の物性情報として、粉碎品の常温の水による懸濁性及びチューブ透過性、温湯による簡易懸濁法下における崩壊懸濁性及びチューブ透過性、懸濁液の安定性試験結果を以下に示す。

・粉碎品の経管チューブ通過性

アビガン®錠 200mg 1錠相当分の粉碎品をディスペンサーに取り、常温 (実測値：20.2°C) の水 20 mL に懸濁した場合、速やかに懸濁した。この懸濁液を 8Fr.の経管栄養チューブに通した時、チューブ内で閉塞することはなかった。また、約 5 mL の水で洗浄することにより、チューブ内の粉末の残留は認められなかった。

・簡易懸濁法を適用した時の崩壊懸濁性及び経管栄養チューブ通過性

アビガン®錠 200mg 1錠に 55°C (実測値：55.1°C) に加温した水 20 mL を加えた場合、錠剤は 5 分後に完全に崩壊し、均一に懸濁した。この懸濁液を 8Fr.の経管栄養チューブに通した時、チューブ内で閉塞することはなく、約 5 mL の水で洗浄することにより、チューブ内の粉末の残留は認められなかった。

・簡易懸濁法を適用した時の T-705 の安定性

アビガン®錠 200mg 1錠に 55°C (実測値：55.0～55.2°C) に加温した水 20 mL を加え懸濁液とし、室温 (実測値：25.9°C) 、室内散光下 (照度約 800 lux) に 10 分間及び 2 時間静置した時のファビピラビルの表示量に対する含量を測定した。懸濁液中のファビピラビルの含量低下は、室温で 2 時間後まで放置しても認められなかった。なお、光による影響も認められなかった。

簡易懸濁法適用時の懸濁液中のファビピラビルの表示量に対する含量 (n=3)

	10 分後*1	2 時間後*1	2 時間後*1 (遮光*2)
表示量に対する含量 (%)	100.9	101.6	100.1

*1:ガラススクリー管瓶 (50 mL) にて、室温、室内散光下に静置した。

*2:ガラススクリー管瓶 (50 mL) をアルミ箔で覆い遮光した。

2. その他の関連資料

リスク最小化活動のために作成された資料

■医療従事者向け資料

- ・アビガン®錠服用に関する同意書 (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症) (アビガン®錠を服用する際の事前チェックリスト) を含む)
- ・アビガン®錠の服薬指導にあたって (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症)
- ・医療従事者の皆様へ (インフルエンザの患者さんへの注意喚起)
- ・アビガン®錠服用に関する同意書 (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症) (アビガン®錠を服用する際の事前チェックリスト) を含む)
- ・アビガン®錠を適正にご使用いただくために (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症)

■患者向け資料

- ・アビガン®錠を服用される患者さんへ (新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症)
- ・インフルエンザの患者さん・ご家族・周囲の方々へ
- ・アビガン®錠の服用を終了した女性の患者さんにご家族のみなさまへ (重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症)

上記の資料については、以下のウェブサイトに掲載

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

富士フイルム富山化学株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://hc.fujifilm.com/fftc/ja> より検索

FUJIFILM

製造販売元
富士フイルム 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

7240800Z
AGN-10-001