

## アビガン®錠の催奇形性の可能性について

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

なお、本剤のヒトの初期胚及び胎児への影響に関するデータはなく、妊婦及び胎児にどのような影響があらわれるか不明であるため、妊娠期間における本剤の投与を禁止しています。

### 動物実験の結果

動物実験で、ファビピラビル（アビガン®錠）は初期胚の致死及び催奇形性が認められています。

#### 初期胚の致死及び催奇形性の概要

動物種	初期胚の致死		催奇形性			臨床曝露量 <sup>注1)</sup>
	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: 1367 µg·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。

#### 各種動物の催奇形量における母動物毒性

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

—: 特記すべき所見なし

#### 受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響

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

胚・胎児発生に及ぼす影響

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	観察方法	所見
マウス (ICR系)	雌 0, 30, 100, 300, 1000	妊娠 6 日から 妊娠15日まで	妊娠 18 日に 帝王切開	母動物に及ぼす影響： <300 mg/kg/日> ・ 摂餌量の減少 ・ 被毛及び爪の黄色着色 <1000 mg/kg/日> ・ 死亡、流産、5 例で全胎児死亡 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少 ・ 被毛及び爪の黄色着色、自発運動の低下、体温低下
				胚・胎児発生に及ぼす影響： <300 mg/kg/日> ・ 雌生存胎児体重の減少 ・ 雄胎盤重量の減少 ・ 外表異常発現率の増加（頭部及び尾部） ・ 骨化数の減少 <1000 mg/kg/日> ・ 着床後死亡率の増加 ・ 生存胎児数の減少 ・ 生存胎児体重及び胎盤重量の減少 ・ 外表異常発現率の増加（頭部及び尾部） ・ 内臓異常発現率の増加（脳及び心血管系） ・ 骨格異常発現率の増加（胸骨分節癒合、胸骨分節形態異常、頸椎弓癒合） ・ 骨格変異発現率の増加（完全過剰肋骨、腰椎過剰） ・ 骨化数の減少
ラット (SD系)	雌 0, 6, 20, 60, 200	妊娠 7 日から 妊娠17日まで	妊娠 20 日に 帝王切開	母動物に及ぼす影響： <60 mg/kg/日> ・ 体重の軽度増加抑制 ・ 被毛又は爪の淡黄色着色 <200 mg/kg/日> ・ 4 例で全胎児死亡 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少 ・ 排便少量、無便、軟便、被毛又は爪の淡黄色着色
				胚・胎児発生に及ぼす影響： <60 mg/kg/日> ・ 生存胎児体重の減少傾向 ・ 雄胎盤重量の減少 ・ 雌胎盤重量の減少傾向 ・ 骨格変異発現率の増加（腰椎過剰） <200 mg/kg/日> ・ 着床後死亡率の増加 ・ 生存胎児数の減少 ・ 生存胎児体重の減少 ・ 胎盤重量の減少 ・ 内臓異常発現率の増加（心血管系及び胸腺） ・ 骨格変異発現率の増加（腰椎過剰、完全過剰肋骨、短小過剰肋骨） ・ 骨化数の減少

胚・胎児発生に及ぼす影響（続き）

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	観察方法	所見
ウサギ (NZW系) 雌	0, 30, 100, 300, 600, 1000	妊娠6日から妊娠18日まで	妊娠29日に帝王切開	<p>母動物に及ぼす影響：                      &lt;300 mg/kg/日&gt;                      ・被毛の淡黄色着色                      &lt;600 mg/kg/日&gt;                      ・死亡、流産                      ・体重増加抑制                      ・摂餌量の減少                      ・被毛の淡黄色着色</p> <p>胚・胎児発生に及ぼす影響：                      &lt;600 mg/kg/日&gt;                      ・生存胎児体重の減少傾向                      ・骨格異常発現率の増加（頸椎体半椎体）                      ・骨格変異発現率の増加（腰椎過剰、胸骨分節余剰骨化片、完全過剰肋骨）</p>
カニクイザル 雌	0, 50, 100, 200	妊娠20日から妊娠50日まで	妊娠100日に帝王切開	<p>母動物に及ぼす影響：                      いずれの投与量においても異常なし</p> <p>胚・胎児発生に及ぼす影響：                      &lt;200 mg/kg/日&gt;                      ・5例中1例：                          羊水過多                          外表異常（口蓋裂、局所性浮腫、腹部膨満）                          内臓異常（腹水貯留、肺水腫、肝臓の腫脹・変色巣）                      ・他の1例：局所性浮腫、1例：口蓋裂</p>

<参考>

幼若動物における反復投与毒性試験成績

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	所見 <sup>注2)</sup>
ラット (6日齢)	0, 50, 100, 300	4週間	<p>&lt;50 mg/kg/日&gt;                      ・Htの減少（雌）、MCVの減少（雄）                      &lt;50 mg/kg/日以上&gt;                      ・被毛及び爪の淡黄色着色、体重増加抑制                      &lt;100 mg/kg/日&gt;                      ・異常歩行（投与17日以降）、CKの増加、クレアチニンの減少、骨格筋線維の萎縮                      ・精巣の多核巨細胞形成及びセルトリ細胞の空胞化                      ・Hb、Ht及びMCVの減少                      &lt;300 mg/kg/日&gt;                      ・死亡（投与4～6日）                      ・骨格筋線維の萎縮及び空胞化                      ・自発運動の低下、網赤血球数の減少、AST、ALT及びALPの増加、胸水、肝細胞の変性及び凝固壊死</p> <p>回復性の評価：                      &lt;50 mg/kg/日&gt;                      ・1ヵ月間休薬後、異常なし                      &lt;100 mg/kg/日&gt;                      ・異常歩行は休薬10日までに回復                      ・1ヵ月間休薬後、被毛及び爪の淡黄色着色、骨格筋線維の萎縮（回復傾向あり）                      ・その他、異常なし</p>
ビーグル犬 (8週齢)	0, 60, 100, 160	1週間	<p>&lt;60 mg/kg/日以上&gt;                      ・Na及びClの増加                      &lt;100 mg/kg/日以上&gt;                      ・摂餌量の減少傾向、BUNの増加                      &lt;160 mg/kg/日&gt;                      ・体重増加抑制傾向、ALPの増加、総蛋白の減少、骨髓有核細胞数の減少</p>

注2) 下線は成熟動物では認められなかった特記すべき所見

幼若動物における反復投与毒性試験成績（続き）

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

注2) 下線は成熟動物では認められなかった特記すべき所見

幼若動物試験での無毒性量及び死亡例が認められた用量と臨床曝露量との比較

動物種	ラット		イヌ		臨床曝露量 <sup>注3)</sup>
	4 週間	1 週間	2 週間	4 週間	
無毒性量 (mg/kg/日)	<50	<60	<60	30	1 日 AUC: 1367 µg·hr/mL (平均)
AUC (µg·hr/mL)	<426~491	<1240~1330	<1240~1330	482~528	
動物/ヒト AUC 比	<0.31~0.36	<0.91~0.97	<0.91~0.97	0.35~0.39	
最小致死量 (mg/kg/日)	300	>160	>100	60	
AUC (µg·hr/mL)	2913~2916	>3307~3547	>2067~2217	1240~1330	
動物/ヒト AUC 比	2.1	>2.4~2.6	>1.5~1.6	0.91~0.97	

注3) 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。

以上