

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>

アビガン®錠200mg（一般名：ファビピラビル）を適正にご使用いただくため、処方される医師及び調剤される薬剤師の先生方に安全対策へのご協力をお願いしております。つきましては、本剤を処方される際には、「アビガン®錠を服用される患者さんへ」を使用し、妊娠・授乳及び服用に関する警告・禁忌を含む重要な注意事項を患者さんにご指導いただきますようお願い申し上げます。

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

目次

妊娠、授乳について	1
<女性の患者さんに対して>	2
<男性の患者さんに対して>	3
●アビガン錠を投与する際の事前チェックシート	3
服用方法について	4
PTP シート・投薬時のお願い	6
患者さん向け資材のご紹介	6

参考：非臨床試験データ(アビガン[®]錠の催奇形性の可能性について)

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」については、最新の電子添文をご参照ください。電子添文は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ 医療用医薬品情報検索ページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) ならびに弊社ホームページ (<https://www.fujifilm.com/fftc/ja>) よりご確認くださいませよう、宜しくお願い申し上げます。

妊娠、授乳について

本剤は、動物実験で、臨床曝露量以下の曝露量となる用量でラットでは初期胚の致死が認められており、臨床曝露量と同程度の曝露量となる用量以上からマウス、ラット、ウサギ及びサルでは催奇形性(外表異常、内臓異常、骨格異常、骨格変異)が認められています。(根拠となりました動物実験の結果につきましては「アビガン®錠の催奇形性の可能性について」を参照してください。)また、本剤は、ヒト母乳中及び精液中へ移行します。

より安全にご使用いただくために、処方される際には、次の事項につきまして患者さんに必ず確認及び指導し、**文書による同意を取得して**いただきますようお願いいたします。

なお、本剤のヒトにおける初期胚及び胎児への影響に関するデータはなく、妊婦及び胎児において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。

<女性の患者さんに対して>

●妊婦、妊娠している可能性のある女性へは処方できません。

本剤の処方にあたっては、妊娠していないこと、または妊娠している可能性がないことを必ず確認してください。妊娠する可能性のある女性は、処方前の**妊娠検査が陰性を示すことが必須**です。なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意いただき、初期胚及び胎児に好ましくない影響を及ぼす可能性があることを文書（アビガン[®]錠服用に関する同意書）にて患者さんまたはその家族等に十分に説明いただいた上で、本剤の服用に関して文書による同意を取得してから本剤を処方してください。

服用開始から服用終了後7日間以内に妊娠したと考えられる場合には、すぐに医師または薬剤師に相談するよう指導してください。

●妊娠する可能性のある女性へは避妊を指導してください。

妊娠する可能性のある女性へ投与する際には、初期胚及び胎児に好ましくない影響を及ぼす可能性があることを文書（アビガン[®]錠服用に関する同意書）にて患者さんまたはその家族等に十分に説明いただいた上で、本剤の服用に関して文書による同意を取得してから本剤を処方してください。服用開始から服用終了後7日以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に極めて有効な避妊法（コンドームを含む複数の方法）の実施を徹底するよう指導してください。

●授乳中の女性には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の上、指導してください。

ヒト母乳中への移行が認められています。

<男性の患者さんに対して>

●パートナーの妊娠について次のように指導してください。

精液中への移行が認められており、初期胚及び胎児に好ましくない影響を及ぼす可能性があることを文書(アビガン[®]錠服用に関する同意書)にて患者さんまたはその家族等に十分に説明いただいた上で、本剤の服用に関して文書による同意を取得してから本剤を処方してください。服用開始から服用終了後7日間以内に性交渉を行う場合は、本剤が子宮内に移行しないように必ずコンドームを着用した避妊をするよう、また、この期間中は胎児への影響が考えられるので妊婦との性交渉を行わないよう指導してください。

患者さんのパートナーが患者さんの服用開始から服用終了後7日以内の性交渉において妊娠したと考えられる場合は、すぐに医師または薬剤師に相談するように指導してください。

<女性・男性の患者さん共通>

●アビガン錠を投与する際の事前チェックシート

本剤の個装箱内に封入していますので、ご活用ください。

アビガン錠を投与する際の 事前チェックシート

以下の項目を必ず実施し、実施したことを確認してください。

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

服用方法について

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

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

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

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

服用方法

- ・ 確実な効果を得るために、以下の点を指導してください。
 - ・ 1日目は1回8錠を1日2回、2日目から5日目は1回3錠を1日2回、合計5日間服用する。1日目の初回服用から2回目の服用まではできる限り4時間以上をあけて服用する。
 - ・ 途中で症状が改善しても、服用を中止せず最後まで服用する。
 - ・ 服用後に気になる症状があらわれた場合は医師または薬剤師に相談する。

服用イメージ



●服用し忘れた場合の対応

- ・ 以下の点を指導してください。
 - ・ 気がついた時に1回分をできる限り早く服用する。ただし、次の服用時間が近い場合は1回とばして、次の服用時間に1回分を服用する。
 - ・ 2回分をまとめて服用しない。

●管理について

- ・ 万が一、未服用薬が残った場合に後で服用したり、家族や他の人と共有したり、譲ったりしないよう、残った場合は、医師や薬剤師に相談の上、返却するよう指導してください。

PTPシート・投薬時のお願い

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



患者さん向け資材のご紹介

同意説明文書につきましては、「アビガン[®]錠服用に関する同意書」をご用意しております。

説明用資材「アビガン[®]錠を服用される患者さんへ」は本剤の服用方法、注意していただきたいことについてまとめたものです。本剤の処方の際に使用してください。

<参考:非臨床試験データ>

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女性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。

初期胚への影響及び催奇形性の概要

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。

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	<p>母動物に及ぼす影響：</p> <p><300 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量の減少 ・ 被毛及び爪の黄色着色 <p><1000 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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
					<p>胚・胎児発生に及ぼす影響：</p> <p><300 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p><1000 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<p>母動物に及ぼす影響：</p> <p><60 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重の軽度増加抑制 ・ 被毛又は爪の淡黄色着色 <p><200 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 4 例で全胎児死亡 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少 ・ 排便少量、無便、軟便、被毛又は爪の淡黄色着色
					<p>胚・胎児発生に及ぼす影響：</p> <p><60 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生存胎児体重の減少傾向 ・ 雄胎盤重量の減少 ・ 雌胎盤重量の減少傾向 ・ 骨格変異発現率の増加（腰椎過剰） <p><200 mg/kg/日></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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

(続く)

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	母動物に及ぼす影響： <300 mg/kg/日> ・被毛の淡黄色着色 <600 mg/kg/日> ・死亡、流産 ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少 ・被毛の淡黄色着色
					胚・胎児発生に及ぼす影響： <600 mg/kg/日> ・生存胎児体重の減少傾向 ・骨格異常発現率の増加（頸椎体半椎体） ・骨格変異発現率の増加（腰椎過剰、胸骨分節余剰骨化片、完全過剰肋骨）
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	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
					胚・胎児発生に及ぼす影響： <200 mg/kg/日> ・5 例中 1 例： 羊水過多 外表異常（口蓋裂、局所性浮腫、腹部膨満） 内臓異常（腹水貯留、肺水腫、肝臓の腫脹・変色巣） ・他の 1 例：局所性浮腫、1 例：口蓋裂

<参考>

幼若動物における反復投与毒性試験成績

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

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

(続く)

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

注2) 下線は成熟動物では認められなかった特記すべき所見

幼若動物試験での無毒性量及び死亡例が認められた用量と臨床曝露量との比較

動物種	ラット		イヌ		臨床曝露量 ^{注3)}
	投与期間	4週間	1週間	2週間	
無毒性量 (mg/kg/日)		<50	<60	<60	30
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