審議結果報告書

令 和 6 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　アビガン錠200mg
［一　般　名］　ファビピラビル
［申 請 者 名］　富士フイルム富山化学株式会社
［申請年月日］　令和５年８月 31 日

［審 議 結 果］

令和６年５月９日に開催された医薬品第二部会において、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である累積致死率について事前設定した成功基準を満たしていないこと等から、抗ウイルス効果等を含めて何らかの形で有効性について検討する計画を示すべきとの指摘、及び感染後一定時間経過後の患者では効果減弱が想定されることから、適正使用に関する注意喚起を行うことが適切との指摘がなされ、継続審議とされた。

その後、令和６年５月 24 日に開催された医薬品第二部会において、重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者におけるウイルス量推移等を検討する製造販売後臨床試験の計画が提示され、本品目投与後早期段階における経時的なウイルス量変化を観察しうる計画であることが確認され、また、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項を以下のとおり改めることが確認された。本剤の有効性については、国内第Ⅲ相試験で事前設定した致死率の閾値が重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者における真の致死率よりも低値であった可能性があるとの考察は一定程度理解可能であり、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有効性は示唆されていると判断できることに加え、追加で検討された製造販売後の対応を踏まえ、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

用法及び用量に関連する注意

新	旧
<u>〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉</u>	（新設）

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。	

（下線部変更）

また、承認条件については、下表のとおり、今回の一部変更承認申請に対する承認に付与するとともに、平成 26 年３月 24 日に本品目が承認された際に付与された承認条件を変更することとされた。

新	旧
＜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。	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。
（3.　へ移動）	2.　本剤の使用実態下における有効性及び安全性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査等を実施すること。
（削除）	3.　厚生労働大臣の要請がない限りは、製造販売を行わないこと。
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。	4.　製造販売する際には、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。
（削除）	5.　本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

＜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。	（2.　から移動）
＜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。	（新設）
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。	（新設）

（下線部変更）

審査報告書

令和 6 年 4 月 26 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　アビガン錠 200 mg
［一　般　名］　ファビピラビル
［申　請　者］　富士フイルム富山化学株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 8 月 31 日
［剤形・含量］　1 錠中にファビピラビル 200 mg を含有するフィルムコーティング錠
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 573 号、令和 5 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号）
［審査担当部］　新薬審査第四部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、国内第Ⅲ相試験（JP321 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、提出された資料から総合的に評価し、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考える。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［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（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。）
2. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

（下線部追加）

［用法及び用量］
1. 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。）
通常、成人にはファビピラビルとして 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 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とすること。

2. 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 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。

（下線部追加）

［承 認 条 件］

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。
3. 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。
4. 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。

別　紙

審査報告（1）

令和 6 年 4 月 3 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　アビガン錠 200 mg
［一　般　名］　ファビピラビル
［申　請　者］　富士フイルム富山化学株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 8 月 31 日
［剤形・含量］　1 錠中にファビピラビル 200 mg を含有するフィルムコーティング錠

［申請時の効能・効果］

1. 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。）
2. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］

1. 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。）
   通常、成人にはファビピラビルとして 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 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とすること。
2. 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 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。

（下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 21

［略語等一覧］

別記のとおり。

1.　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome、SFTS）は、2011 年に中国の研究者により初めて報告されたダビエバンダウイルス（通称、SFTS ウイルス）による新興感染症である。主に SFTS ウイルスを保有するマダニによる刺咬、SFTS を発症したヒトや動物の体液との接触を介してヒトに感染し[1)]、潜伏期間は 6～14 日間、発熱、倦怠感、頭痛等の症状で発症し、続いて、消化器症状（嘔吐、下痢、腹痛等）が認められることが多い。病状が進行した場合には、ショック、急性呼吸促迫症候群、意識障害、腎障害、心筋障害、播種性血管内凝固症候群、血球貪食症候群等を合併し、重症例では死に至る場合もある（国内 SFTS 診療の手引き）。本邦では、SFTS（病原体がフレボウイルス属 SFTS ウイルスであるものに限る。）は、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（感染症法）において全数把握の四類感染症に指定され、2013～2023 年の年間報告例数は 40～132 例で、2024 年 1 月 31 日時点で合計 939 例の感染例が報告されている[2)]。なお、これまでに国内外で SFTS に対する治療薬は承認されておらず、確立した治療法も存在しないことから、治療薬の開発は喫緊の課題となっている。

ファビピラビル（本薬）は、富山化学工業株式会社（現、富士フイルム富山化学株式会社）により創製された薬剤である。細胞内酵素により代謝された本薬のリボシル三リン酸体が、SFTS ウイルスの RNA ポリメラーゼを阻害することで、SFTS ウイルスの増殖を抑制することが期待されている。

今般、2016 年に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」にて実施された SFTS に対する本薬の医師主導臨床研究（UMIN ID：UMIN000022398）の結果等を踏まえ、申請者は、国内第Ⅲ相試験（JP321 試験）を計画・実施し、SFTS 患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は海外では承認されておらず、本邦では「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。）」の効能・効果で 2014 年 3 月 24 日に承認されたが、「厚生労働大臣の要請がない限りは、製造販売を行わないこと。」の承認条件に従い、現時点では製造販売されていない。

2.　品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本項で用いる値は平均値で示す。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　*in vitro* 抗ウイルス活性（参考 CTD 4.2.1.1.3、5.3.5.1.1）

2010 年から 2015 年までに日本又は中国で分離された SFTS ウイルスの臨床分離株 10 株（遺伝子型の内訳：J1 型 3 株、J2 型 1 株、J3 型 2 株、C3 型 2 株、C4 型 1 株、C5 型 1 株）を Vero 細胞に感染させた感染 3 日後の培養上清を用いて、ウイルス感染価（$TCID_{50}$）を指標に本薬の抗ウイルス活性が検討され

---

1) 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）診療の手引き　改訂新版 2019（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）

2) 感染症発生動向調査：https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html（最終確認日：2024 年 3 月 25 日）

た。本薬は、検討されたいずれの臨床分離株に対しても濃度依存的な抗ウイルス活性を示し、その EC_{90} 値及び EC_{99} 値の範囲は、それぞれ 14.83～38.73 μmol/L（2.33～6.08 μg/mL）及び 48.20～79.40 μmol/L（7.57～12.47 μg/mL）であった。

また、SFTS 患者対象の国内第Ⅲ相試験（JP321 試験）における有効性解析対象集団（mITTE 集団[3]、19 例）のうち試験期間中に死亡に至った 3 例の被験者において、本剤投与前後に分離された臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性が検討された。その結果、SFTS ウイルスに対する本薬の EC_{90} 値の範囲はベースライン及び投与開始 4 日後でそれぞれ 42.13～133.02 μmol/mL（6.62～20.90 μg/mL）及び 29.75～38.46 μmol/mL（4.67～6.04 μg/mL）であり、本薬投与による感受性の低下傾向は認められなかった。

3.1.2 *in vivo* 抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.1）

インターフェロン A 受容体欠損 C57BL/6 マウス（溶媒対照群 : 雄 10 例、本薬群 : 各雄 6 例）に、SFTS ウイルス［SPL010 株（遺伝子型 : J1 型）、1×10^6 $TCID_{50}$］を皮下接種し、ウイルス接種 1 時間後又は 1～5 日後のいずれかを起点とし、溶媒又は本薬 120 若しくは 200 mg/kg/日を BID で 5 日間経口投与したときの生存率、体重変化率及び血中ウイルス RNA 量の変化が検討された。結果は表 1 のとおりであり、ウイルス接種 5 日後に 120 mg/kg/日を投与開始した群では、溶媒対照群と同じく全数死亡したものの、その他の群では生存が認められ、体重減少は本薬投与開始のタイミングがウイルス接種から早いほど抑制される傾向が認められた。また、血中ウイルス RNA 量も溶媒対照群では経日的な増加傾向が認められた一方、本薬群では投与開始以降に経日的な減少傾向が示唆された。

表 1　SFTS ウイルス感染マウスモデルにおける生存数、体重の変化割合及び血中ウイルス RNA 量

本薬投与量（mg/kg/日）	被験薬投与開始時点	生存数 [a]	体重の変化割合（%）[b]	血中ウイルス RNA 量 [c]（log_{10} copies/mL）			
				接種 2 日後	接種 4 日後	接種 7 日後	接種 11 日後
0 [d]	ウイルス接種 1 時間後	0/10	76.2 [e]	5.8	6.5	7.6 [e]	―
120	ウイルス接種 1 時間後	6/6	100	2.9	3.2	<2.7	<2.7
	ウイルス接種 1 日後	6/6	90.3	5.0	5.0	3.6	3.6
	ウイルス接種 2 日後	6/6	86.0	5.9	5.0	4.1	3.7
	ウイルス接種 3 日後	6/6	84.3	5.5	4.9	3.8	3.3
	ウイルス接種 4 日後	4/6	82.1	5.6	5.8	4.5	3.4
	ウイルス接種 5 日後	0/6	69.0 [e]	6.1	6.1	5.8	―
200	ウイルス接種 1 時間後	6/6	100	3.3	3.2	<2.7	<2.7
	ウイルス接種 1 日後	6/6	94.5	5.4	4.4	3.7	3.4
	ウイルス接種 2 日後	6/6	89.9	5.8	4.5	4.0	<2.7
	ウイルス接種 3 日後	6/6	86.1	5.9	5.0	4.3	3.4
	ウイルス接種 4 日後	6/6	79.5	5.4	6.0	5.2	3.4
	ウイルス接種 5 日後	2/6	70.4	5.4	5.9	6.1	3.9

―：データなし
a）ウイルス接種 14 日後時点での生存数、b）各群のウイルス接種前の体重を 100%として、ウイルス接種後に最も低体重となった時点での割合、c）RT-PCR により測定された結果（定量限界：2.7 log_{10} copies/mL）、d）0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液、e）1 例のみの結果

3.1.3 耐性ウイルス選択試験（参考 CTD 4.2.1.1.2）

本薬存在下[4] 又は本薬非存在下で 5 回及び 10 回継代した SFTS ウイルス（SPL010 株、遺伝子型 : J1 型）を Vero 細胞に感染させた感染 3 日後の培養上清を用いて、ウイルス感染価（$TCID_{50}$）を指標に本薬

[3] 国立感染症研究所で実施した RT-PCR 検査で SFTS ウイルスが陽性と判定され、症状発症後 5 日以内（144 時間以内）に本剤が 1 回以上投与された被験者

[4] 初回継代時の本薬濃度は、本薬の SFTS ウイルスに対する抗ウイルス活性の EC_{50} 値（6.0 μmol/L）の 0.2 倍（1.2 μmol/L）、1 倍（6.0 μmol/L）又は 5 倍（30 μmol/L）の濃度が設定された。次の継代には、初回継代時にウイルスを認めたウェルから、本薬濃度が最も高く、接種ウイルス濃度が最も低いウェルの培養上清が用いられた。2 継代以降の本薬濃度は、前回の継代時に認められた細胞変性効果を指標として、6.0、30 又は 100 μmol/L のいずれかが設定された。

に対する耐性獲得の影響が検討された。その結果、本薬非存在下の EC_{90} 値に対して、本薬存在下の EC_{90} 値の比の範囲は、0.62～0.92（5 継代時）及び 0.82～1.45（10 継代時）であり、本薬の抗ウイルス活性に大きな変化は認められなかった。

3.R　機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、SFTS ウイルスに対する本薬の抗ウイルス活性は示されており、薬理学的観点から SFTS に対する効果は期待できると判断した。また、本薬の有効性に影響しうる感受性変化について、提出された資料から本薬に対する感受性が本薬曝露前と比較して明確に低下する傾向は認められていないものの、SFTS ウイルスの本薬に対する感受性に係る情報は限られている。本薬に対する感受性が低下した変異株出現に係る他の RNA ウイルス（インフルエンザウイルス等）の報告（Proc Natl Acad Sci USA 2018; 115: 11613-18、J Antimicrob Chemother 2014; 69: 2770-84 等）を踏まえると、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号、以下、「DDI ガイドライン」）を踏まえ、初回承認後に実施された本薬及び M1（本薬の主代謝物）の薬物動態学的相互作用（各 CYP 分子種の代謝に対する時間依存的阻害作用、CYP2B6 に対する誘導作用、一部の薬物トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性）を検討した非臨床薬物動態試験の成績が提出された。

4.1　薬物動態学的相互作用

4.1.1　薬物代謝酵素の阻害作用（CTD 5.3.2.2.3）

表 2 に示す CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）の基質の代謝に対する本薬[5] 及び M1（100～3,200 μmol/L）の阻害作用及び時間依存的阻害作用が、ヒト肝ミクロソームを用いて検討された。

表 2　CYP 分子種と基質の対応表

CYP 分子種	基質	CYP 分子種	基質
CYP1A2	フェナセチン	CYP2C19	S-Mephenytoin
CYP2B6	Bupropion	CYP2D6	（±）-Bufuralol
CYP2C8	Amodiaquine	CYP3A	テストステロン
CYP2C9	ジクロフェナク		ミダゾラム

本薬の CYP2C8 の基質（Amodiaquine）及び CYP3A の基質（テストステロン及びミダゾラム）の代謝に対する IC_{50} 値は、それぞれ 2,160、8,500 及び＞16,000 μmol/L であった。本薬のその他の基質の代謝に対する IC_{50} 及び M1 のすべての基質の代謝に対する IC_{50} は、いずれも検討した最高濃度よりも高値であった。

CYP3A の基質（テストステロン及びミダゾラム）の代謝に対する本薬の IC_{50} 値（8,500 及び＞16,000 μmol/L）は、添加後 30 分間のプレインキュベーションにより、それぞれ 5,950 及び 14,200 μmol/L に低

[5] 各 CYP 分子種基質の代謝に対する本薬の阻害作用に関する検討濃度：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A：500～16,000 μmol/L、CYP2C8：125～4,000 μmol/L、CYP2C9：250～8,000 μmol/L

下した。本薬のその他の基質に対する IC_{50} 値及び M1 のすべての基質に対する IC_{50} は、プレインキュベーションの有無で変化は認められず、時間依存的阻害作用はないものと判断された。なお、申請者は、本薬の IC_{50} 値の変動は、わずかであったことから、CYP3A の基質についても明確な時間依存的阻害作用は示されていないと考察している。

4.1.2　薬物代謝酵素の誘導作用（CTD 5.3.2.2.2）

ヒト肝細胞を用いて、CYP2B6 に対する本薬（8～800 μmol/L）の誘導作用が、CYP2B6 の基質（bupropion）の代謝に対する酵素活性を指標に検討された結果、本薬は CYP2B6 に対する誘導作用を示さなかった。

4.1.3　薬物トランスポーターの基質認識性（CTD 5.3.2.2.5）

ヒト OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体（1 及び 10 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、本薬の ^{14}C 標識体の細胞内への取込み活性は、OATP1B3 発現細胞と非発現細胞で同程度であったことから、本薬は OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

4.1.4　薬物トランスポーターの阻害作用（CTD 5.3.2.2.4）

ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、又はヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質[6] の輸送に対する本薬[7] 及び M1[8] の阻害作用が検討された。その結果、BCRP 及び MATE2-K の基質の輸送に対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 5,640 及び 2,440 μmol/L、MATE2-K の基質の輸送に対する M1 の IC_{50} は 1,460 μmol/L であった。一方で OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び MATE1 の基質の輸送に対する本薬の IC_{50}、及び BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び MATE1 の基質の輸送に対する M1 の IC_{50} は、いずれも阻害作用が検討された最高濃度よりも高値であった。

4.R　機構における審査の概略

4.R.1　薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の臨床使用時における薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬の CYP2C8、CYP3A、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用、並びに M1 の OAT1、OAT3 及び MATE2-K に対する阻害作用は、DDI ガイドラインのカットオフ基準を超え、本薬臨床使用時に薬物動態学的相互作用が生じる可能性が否定できないと判定された。このうち、CYP2C8、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用に関しては、本薬の初回承認時に、レパグリニド（CYP2C8 基質）又はオセルタミビル（OAT1 及び OAT3 基質）と本薬との併用に係る臨床薬物相互作用試験（US111 試験及び JP109 試験）が実施され、各試験成績[9] を踏まえて、CYP2C8 基質（レパグリニド等）との併用については併用注意に設定されている。評価未実施の CYP3A、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作

---

[6] BCRP：プラゾシンの ^{3}H 標識体、OATP1B1 及び OATP1B3：Estradiol 17β-D-glucuronide の ^{3}H 標識体、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミンの ^{14}C 標識体

[7] 各トランスポーター基質の輸送に対する本薬の阻害作用に関する検討濃度：BCRP：625～10,000 μmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3：500～8,000 μmol/L、MATE1 及び MATE2-K：400～8,000 μmol/L、OCT2：250～4,000 μmol/L

[8] 各トランスポーター基質の輸送に対する M1 の阻害作用に関する検討濃度：BCRP：250～6,000 μmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3：200～3,200 μmol/L、MATE1 及び MATE2-K：80～3,200 μmol/L、OCT2：100～1,600 μmol/L

[9] US111 試験：レパグリニドの C_{max} 及び AUC は、非併用時と比較して、本薬併用時（1 日目は 1,200 mg BID、2 日目以降は 800 mg BID）でそれぞれ 1.28 倍及び 1.52 倍であった。
JP109 試験：オセルタミビルカルボン酸の C_{max} 及び AUC は、非併用時と比較して、本薬併用時（1 日目は 600 mg BID、2 日目は 600 mg QD）でそれぞれ 1.10 倍及び 1.14 倍であった。

用に関して、新たに CYP3A 基質（トリアゾラム）、並びに MATE1 及び MATE2-K 基質（メトホルミン）との併用に係る臨床薬物相互作用試験（JP126 試験）を実施することとした。その結果（6.2.3.1 参照）、トリアゾラム及びメトホルミンの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）は、本薬の併用の有無により臨床的に意味のある影響は認められなかったことから、本薬と CYP3A、MATE1 及び MATE2-K 基質薬との併用について注意喚起は不要と考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな毒性試験として、不純物の *in vivo* 遺伝子突然変異試験の成績が提出された。

5.1 その他の試験

5.1.1 不純物の安全性評価

原薬中に含まれる不純物A*　　について、細菌を用いる復帰突然変異試験の結果が陽性であったことから［アビガン錠 200 mg 審査報告書（平成 26 年 1 月 23 日付け）参照］、*in vivo* 遺伝子突然変異試験が実施された結果、不純物 A *　の遺伝子突然変異誘発能は認められなかった（表 3）。

表 3　不純物の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	不純物名、用量	試験成績	添付資料 CTD
in vivo	Tg マウス遺伝子突然変異試験	雄 Muta マウス 肝臓・胃・骨髄	不純物A*：0 [a]、12.5、25、50 mg/kg/日（強制経口、28 日間）	肝臓・胃・骨髄：陰性	4.2.3.7.6.1

a）0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液
Tg：Transgenic

5.R 機構における審査の概略

機構は、本剤を申請用法・用量（1 日目は 1,800 mg を BID、2 日目以降は 800 mg を BID で経口投与）でヒトへ投与した場合の全身毒性について、以下のように考える。

ラット及びイヌの 1 カ月間反復経口投与毒性試験、並びにカニクイザルの 2 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量[10] 投与時の血漿中本薬曝露量（最終投与日の AUC_{last}）の範囲は、ラットで 365～550 μg·h/mL、イヌで 147～173 μg·h/mL、サルで 569～837 μg·h/mL であった［アビガン錠 200 mg に係る承認申請資料概要（2014 年 3 月承認）］。当該曝露量と本剤を申請用法・用量でヒトに反復経口投与した時の血漿中本薬曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：1,933 μg·h/mL[11]）との比は、いずれも 1 倍未満（ラット：0.19～0.28 倍、イヌ：0.08～0.09 倍、サル：0.29～0.43 倍）であった。申請用法・用量投与時のヒト血中曝露量に相当する用量[12] で、前述した反復投与毒性試験において着色、体重減少、非特異的消化管症状、出血、白血球障害、肝機能、トリグリセリド、腎機能に関連する全身毒性が認められていた［アビガン錠 200 mg 審査報告書（平成 26 年 1 月 23 日付け）］ことを踏まえ、当該全身毒性のヒトでの忍容性は臨床試験成績を踏まえて評価する必要がある（評価結果は 7.R.2.1 参照）。

---

[10] ラット：32 mg/kg/日、イヌ：10 mg/kg/日、サル：100 mg/kg/日
[11] JP120 試験において本剤を 1 日目は 1,800 mg を BID、2 日目以降は 800 mg を BID で反復経口投与したときの投与 12 日目における本薬の AUC_{tau} の幾何平均（966.41 μg·h/mL、6.2.1.1 参照）を 2 倍した値
[12] ラット：80 mg/kg/日、イヌ：30 及び 100 mg/kg/日、カニクイザル：200 mg/kg/日

*新薬承認情報提供時に置き換え

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において提出された臨床試験（JP118 試験、JP120 試験、JP126 試験、JP321 試験、JP324 試験、JP325 試験、US109 試験及び US120 試験）では、いずれも既承認製剤である本薬 200 mg 錠が使用された。本薬及び M1（本薬の主代謝物）の血漿中濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー（定量下限：0.02 又は 0.1 μg/mL）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者を対象とした国内第 I 相試験（JP120 試験）及び国内薬物相互作用試験（JP126 試験）の成績、並びに SFTS 患者の PK を評価する PPK 解析結果が提出された。また、初回申請後に実施された肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（US109 及び US120 試験）等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：JP120 試験＜2014 年 9 月～2014 年 10 月＞）

日本人健康被験者（PK 評価例数：8 例）を対象に、本薬を 1 日目は 1,800 mg を BID、2 日目以降は 800 mg を BID で、計 22 日間（22 日目の投与は 1 回のみ）経口投与したときの本薬及び M1 の PK が検討され、結果は表 4 のとおりであった。また、投与 1～3 回目のそれぞれ 12 時間後の血漿中本薬濃度は、21.6±12.0、69.7±21.7 及び 63.3±19.4 であり、投与 2 日目には概ね定常状態に達すると考えられた。

表 4　日本人健康被験者における本薬経口投与時の PK パラメータ

測定対象	測定時期	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max} a)（h）	AUC_{tau}（μg･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{tau} b)（μg/mL）	CL/F（L/h）
本薬	1 日目	8	65.1（22.7）	1.5［1, 4］	448（29.4）	7.5±2.7 c)	21.6±12.0	2.65±0.92 c)
	12 日目	7	104（21.3）	1.5［0.5, 2］	966（23.9）	17.6±7.4	65.6±19.8	0.37±0.24
	22 日目	7	100（21.3）	1.5［0.75, 2］	932（24.6）	8.1±2.6	59.2±18.2	0.47±0.22
M1	1 日目	8	14.1（17.1）	1.5［1, 2］	71.9（13.5）	4.1±0.6	1.96±0.22	－
	12 日目	7	2.97（21.9）	1.5［1, 2］	30.7（15.4）	33.4±7.7 d)	2.37±0.47	－
	22 日目	7	2.97（7.3）	2.0［1, 2］	31.5（8.9）	19.9±8.2	2.39±0.32	－

幾何平均（CV%）又は平均値±標準偏差、－：未検討
a）中央値［範囲］、b）1 日の初回投与後 12 時間時点の血漿中濃度、c）7 例、d）6 例

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3.1：US109 試験＜2011 年 9 月～2013 年 2 月＞）

外国人の肝機能障害を有する被験者［軽度（Child-Pugh 分類：クラス A）、中等度（同：クラス B）及び重度（同：クラス C）：各 6 例］及び被験者背景を一致させた肝機能正常被験者 18 例（各 6 例）を対象に、本薬を表 5 の用法・用量で経口投与したときの本薬及び M1 の PK が検討され、結果は表 6 のとおりであった。

表 5　US109 試験の用法・用量

パート 1	対象：軽度及び中等度肝機能障害被験者並びに被験者背景を一致させた肝機能正常被験者 用法・用量：本薬を 1 日目は 1,200 mg を BID、2～5 日目は 800 mg を BID で経口投与
パート 2	対象：重度肝機能障害被験者及び被験者背景を一致させた肝機能正常被験者 用法・用量：本薬を 1 日目は 800 mg を BID、2～3 日目は 400 mg を BID で経口投与

表 6　肝機能障害被験者における本薬経口投与時の PK パラメータ

測定対象	パート	評価時点	肝機能障害の程度	例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf} 又は AUC_{tau} [b)]（μg･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	幾何平均の比［90%信頼区間］[a)]	
								C_{max}	AUC_{inf} 又は AUC_{tau}
本薬	パート 1	1 日目	正常	6	35.4（30.9）	119（23.0）	1.94±0.36	1.53［1.14, 2.05］	2.13［1.32, 3.43］
			軽度	6	58.4（27.6）	280（40.8）	3.67±1.30		
		5 日目	正常	6	45.2（29.0）	339（37.2）	4.01±0.53	1.62［1.27, 2.07］	1.70［1.12, 2.58］
			軽度	6	73.3（18.0）	590（23.1）	4.76±1.56		
		1 日目	正常	6	37.2（35.5）	130（66.2）	2.18±0.87	1.11［0.84, 1.48］	2.03［1.28, 3.22］
			中等度	6	43.1（20.1）	278（59.9）	4.60±2.03		
		5 日目	正常	6	43.2（49.6）	286（82.2）	4.08±2.47	1.38［1.09, 1.74］	1.79［1.20, 2.69］
			中等度	6	58.7（30.4）	509（35.6）	5.32±1.33		
	パート 2	1 日目	正常	4	23.3（38.9）	50.3（39.9）	1.51±0.22	1.17［0.82, 1.68］	3.67［2.05, 6.58］
			重度	4	24.5（41.4）	156（78.7）	4.70±1.68		
		3 日目	正常	4	13.3（39.5）	36.0（51.9）	1.74±0.43	2.11［1.57, 2.86］	6.28［3.76, 10.48］
			重度	4	21.9（56.6）	162（87.8）	6.80±2.50		
M1	パート 1	1 日目	正常	6	14.5（27.7）	70.0（24.3）	2.60±0.39	0.75［0.51, 1.11］	0.97［0.75, 1.27］
			軽度	6	11.3（26.1）	74.0（15.9）	4.03±1.11		
		5 日目	正常	6	3.80（19.2）	35.9（22.7）	5.86±0.50	0.74［0.49, 1.11］	0.77［0.56, 1.07］
			軽度	6	2.95（27.2）	29.5（25.2）	9.73±6.07		
		1 日目	正常	6	14.2（30.7）	71.7（13.4）	2.86±0.83	0.53［0.36, 0.77］	0.75［0.58, 0.97］
			中等度	6	7.65（59.2）	57.0（42.0）	4.63±1.23		
		5 日目	正常	6	3.80（37.6）	34.4（24.7）	6.74±1.69	0.58［0.39, 0.86］	0.68［0.50, 0.92］
			中等度	6	2.31（51.3）	24.5（41.6）	9.16±3.11		
	パート 2	1 日目	正常	4	12.5（18.2）	49.9（10.1）	2.32±0.08	0.32［0.20, 0.52］	0.80［0.58, 1.10］
			重度	4	3.99（32.8）	42.8（30.9）	6.52±1.69		
		3 日目	正常	4	4.55（18.4）	22.4（6.5）	4.65±1.84	0.32［0.19, 0.52］	0.65［0.44, 0.97］
			重度	4	1.69（68.6）	16.6（53.6）	10.8±7.26		

幾何平均（CV%）又は平均値±標準偏差
a）肝機能障害被験者／肝機能正常被験者、b）投与 1 日目は AUC_{inf}、投与 3 日目又は 5 日目は AUC_{tau}

6.2.2.2　腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3.2：US120 試験＜2014 年 4 月～2014 年 9 月＞）

外国人の腎機能障害を有する被験者［軽度（CLcr 60 mL/分以上 90 mL/分未満）、中等度（CLcr 30 mL/分以上 60 mL/分未満）、重度（CLcr 30 mL/分未満）：各 6 例］を対象に本薬 1,200 mg 又は 1,800 mg[13)] を単回経口投与、及び腎機能正常被験者（CLcr 90 mL/分以上：9 例）を対象に本薬 1,800 mg を単回経口投与したときの本薬及び M1 の PK が検討され、結果は表 7 のとおりであった。

表 7　腎機能障害被験者における本薬単回経口投与時の PK パラメータ

用量（mg）	測定対象	腎機能障害の程度	例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	幾何平均の比［90%信頼区間］[a)]	
							C_{max}	AUC_{inf}
1,200	本薬	軽度	2	28.3, 59.5	99.1, 196.4	1.7, 2.2	－	－
		中等度	2	52.3, 53.3	103.5, 335.7	1.5, 2.8	－	－
		重度	2	38.3, 74.6	86.3, 953.0	1.5, 4.2	－	－
	M1	軽度	2	16.5, 21.9	101.0, 105.9	2.8, 2.9	－	－
		中等度	2	17.1, 21.9	90.6, 134.4	3.1, 5.6	－	－
		重度	2	19.9, 32.9	253.9, 322.0	8.2, 12.3	－	－
1,800	本薬	正常	9	45.2（25.2）	270.6（23.1）	2.71±0.352	－	－
		軽度	4	46.0（36.1）	316.0（32.1）	2.86±0.246	1.02［0.76, 1.37］	1.17［0.78, 1.76］
		中等度	4	40.2（16.4）	239.1（51.4）	2.35±1.070	0.89［0.66, 1.20］	0.88［0.59, 1.33］
		重度	4	45.8（39.5）	323.2（70.2）	3.57±1.025	1.02［0.75, 1.37］	1.20［0.79, 1.80］
	M1	正常	9	18.5（14.2）	120.2（14.0）[b)]	4.16±0.65[b)]	－	－
		軽度	4	19.9（21.9）	148.3（20.1）	4.42±0.75	1.08［0.89, 1.31］	1.23［1.06, 1.44］
		中等度	4	29.1（21.1）	268.3（4.3）	32.2±34.2	1.58［1.30, 1.91］	2.23［1.92, 2.60］
		重度	4	46.5（22.9）	781.5（15.0）	12.4±5.50	2.52［2.08, 3.06］	6.50［5.58, 7.58］

幾何平均（CV%）（2 例の場合は個別値）、－：算出できず
a）腎機能障害被験者／腎機能正常被験者、b）8 例

[13)] 各群 6 例のうち、最初の 2 例に対して本薬 1,200 mg が、残りの 4 例に対して本薬 1,800 mg がそれぞれ単回経口投与された。

6.2.3　外因性要因の検討

6.2.3.1　薬物動態学的相互作用の検討（CTD 5.3.3.4.1：JP126 試験＜2023 年 3 月～2023 年 4 月＞

日本人健康被験者（PK 評価例数 : 24 例）を対象に、非盲検下で本薬が CYP3A 基質（トリアゾラム）、並びに MATE1 及び MATE2-K の基質（メトホルミン）の PK に及ぼす影響が検討され、トリアゾラム及びメトホルミンの PK パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］（併用時/非併用時）は表 8 のとおりであり、臨床的に意味のある影響は認められなかった。

表 8　本薬がトリアゾラム及びメトホルミンの PK パラメータに及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量及び用法 a)	本薬の用量及び用法 a)	例数（併用時/非併用時）	幾何平均比［90%信頼区間］（併用時／非併用時）	
				C_{max}	AUC_{inf}
トリアゾラム	0.25 mg 単回	1,800/800 mg BID	12/12	1.12［0.89, 1.42］	1.01［0.91, 1.12］
メトホルミン	250 mg 単回	1,800/800 mg BID	12/12	0.96［0.87, 1.07］	1.02［0.95, 1.09］

a）本薬及び併用薬の投与タイミング : 1 日目に併用薬（トリアゾラム又はメトホルミン塩酸塩）を投与、3 日目に本薬 1,800 mg を BID で投与、4 日目に本薬 800 mg BID と併用薬（トリアゾラム又はメトホルミン塩酸塩）を併用投与。

6.2.4　PPK 解析

6.2.4.1　SFTS 患者における PPK 解析（CTD 5.3.3.5.1）

SFTS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（JP321 試験）から得られた本薬の PK データ（30 例、94 測定点）に、国内及び海外臨床試験 7 試験[14] から得られた日本人及び外国人健康被験者の本薬の PK データ（148 例、4,389 測定点）から構築された既存の PPK モデル[15] を適用し、SFTS 患者に本薬を初日 1,800 mg を BID、以降 800 mg を BID で反復経口投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータの推定結果は表 9 のとおりであった[16]。

表 9　JP321 試験における本薬反復経口投与時の定常状態の PK パラメータ（推定値）

対象患者		例数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg･h/mL）	C_{min}（μg/mL）
SFTS 患者	全体	23	89.9（36.0）［48.0, 158.2］	1,670（44.1）［685.7, 3,675］	49.4（55.4）［13.5, 146.0］
	生存患者	20	86.8（34.9）［48.0, 154.7］	1,576（42.1）［685.7, 3,052］	45.4（51.1）［13.5, 101.5］
	死亡患者	3	113.6（38.8）［68.3, 158.2］	2,450（42.1）［1,474, 3,675］	87.1（50.4）［50.2, 146.0］
SFTS ウイルス陰性被験者		7	90.9（23.5）［57.7, 129.4］	1,604（25.4）［1,205, 2,508］	44.4（32.9）［35.1, 79.5］

幾何平均（CV%）［範囲］

[14] 日本人又は外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（JP103 試験、JP106 試験、JP107 試験、US103 試験、US103b 試験、US105 試験、JP111 試験）

[15] ラグタイムを伴う吸収過程及び depot コンパートメント及び中心コンパートメントからの時間依存的阻害作用を考慮した消失過程を仮定した 1 コンパートメントモデルで記述された。見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vd/F）に対して体重、Ka に対して年齢（35 歳未満、35 歳以上 60 歳以下、60 歳超）、全身における代謝酵素依存の消失速度定数（V_{max}）に対して人種（白人、黒人、ヒスパニック、その他）、代謝酵素の生成速度定数（k_{deg}）に対して人種（白人、黒人、ヒスパニック、その他）が共変量として選択された。

[16] 本申請用法・用量（本薬を 1 日目は 1,800 mg を BID、2 日目以降は 800 mg を BID）が用いられた健康被験者対象の JP120 試験及び SARS-CoV-2 による感染症患者対象の JP325 試験の成績を加えて PPK モデルが更新されたが、本申請用法・用量投与時の PK 予測において、更新後のモデルと比較して更新前のモデルを用いた場合、投与 1 及び 2 日目では本薬濃度が低めに推定される傾向があるものの、投与 3 日目以降の予測値に明確な差異は認められなかったことから、有効性及び安全性の考察への利用において結論に影響しないと判断され、更新後の PPK モデルを用いた SFTS 患者の PK パラメータの解析は行われなかった。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、臨床薬理学的観点等から、申請用法・用量（1 日目は 1,800 mg を BID、2 日目以降は 800 mg を BID で経口投与（以下、「1,800/800 mg BID」）、投与期間は 10 日間）の適切性を以下のように説明している。

- SFTS 患者に本剤 1,800/800 mg を BID で 10～14 日間反復経口投与された実施済み医師主導臨床研究成績[17] 等を踏まえ、JP321 試験の用法・用量を 1,800/800 mg BID、投与期間は 10 日間と設定することとした。
- 本剤 1,800/800 mg BID 反復経口投与時の定常状態におけるタンパク非結合型[18] の本薬 C_{min} の中央値［範囲］は 25.3［6.40, 47.3］μg/mL と推定され、*in vitro* 抗ウイルス活性（3.1.1 参照）における本薬の EC_{90}（2.33～6.08 μg/mL）よりも高値であった。また、タンパク非結合型の本薬 $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の中央値［範囲］は 791.7［337.5, 1,411］μg･h/mL と推定され、*in vivo* 抗ウイルス活性試験（3.1.2 参照）における 200 mg/kg/日群の非結合型本薬の推定 $AUC_{0\text{-}24\,h}$（667 μg･h/mL[19]）と同程度以上であった。
- JP321 試験において、本剤投与 10 日目までに SFTS ウイルスゲノム量の定量下限（1,250 copies/mL）未満まで低下した SFTS 生存患者の割合は 95.0%（19/20 例）であり、本剤 10 日間投与により、ほとんどの SFTS 生存患者の SFTS ウイルスの消失が確認できた。

機構は、臨床薬理学的観点から、本剤の申請用法・用量に係る申請者の説明に問題はないと考えるものの、申請用法・用量の妥当性は、JP321 試験における本剤の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）に係る検討を踏まえ判断する（7.R.5 参照）。

6.R.2　肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、肝機能障害を有する患者への本剤投与時の安全性について、以下のように説明している。

表 6 のとおり、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における血漿中本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均比は、C_{max}：1.53～1.62 倍、1.11～1.38 倍及び 1.17～2.11 倍、AUC：1.70～2.13 倍、1.79～2.03 倍及び 3.67～6.28 倍であり、肝機能の低下により上昇が認められた（6.2.2.1 参照）。また、本薬を申請用法・用量（1,800/800 mg BID）投与時に想定される血漿中の本薬曝露域で、安全性が確認された試験成績は極めて乏しい点を踏まえ、以下のように考えている。

- 軽度及び中等度の肝機能障害患者では、血漿中本薬曝露量の上昇に伴い、副作用が強くあらわれるおそれがあり、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある点を添付文書にて注意喚起する。
- 重度の肝機能障害を有する患者では、実施された臨床試験における曝露量（AUC）の最高値[20] を上回る可能性があり、安全性担保は困難と考え、投与は推奨されない旨、添付文書にて注意喚起する。

---

[17] 2016 年 4 月～12 月に国内で実施された非盲検非対照の医師主導臨床研究（UMIN 試験 ID : UMIN000022398）。10 例中 8 例生存。SFTS の国内後方観察研究（PLoS One 2016; 11: e0165207）に比べ、血小板数、白血球数等の臨床検査所見が改善。生存患者では投与 10 日目までに SFTS ウイルスがほとんど消失していた。2017 年から 2018 年に実施された医師主導臨床研究（UMIN 試験 ID：UMIN000029020）との併合結果が、Suemori らにより公表（PLoS Negl Trop Dis 2021; 15: e0009103）されている。

[18] ヒト血清中の本薬のタンパク非結合率は約 46%であった［アビガン錠 200 mg 審査報告書（平成 26 年 1 月 23 日付け）］。

[19] *in vivo* 抗ウイルス活性検討時には、本薬の PK データは取得していなかった。SFTS ウイルス非感染マウスにおける本薬 100 又は 300 mg/kg/日投与時の $AUC_{0\text{-}24\,h}$（290 又は 1,111 μg･h/mL）［アビガン錠 200 mg に係る承認申請資料概要（平成 26 年 3 月承認）］に基づき、200 mg/kg/日投与時の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ を 741 μg･h/mL と推定し、マウスの血清中タンパク非結合率（90%）を乗じて算出された。

[20] 季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（US316 試験及び US317 試験）において、本薬を 1,800/800 mg BID で反復経口投与したときの定常状態における AUC_{tau} の最高値（2,122 μg·h/mL）

ただし、本申請の対象疾患である SFTS は生命にかかわる重篤な疾患であり、治療薬が存在しないことを踏まえ、重度肝機能障害を有する SFTS 患者への投与を禁忌には設定しないことを考えている。国内 SFTS 診療の手引きを踏まえると、本剤は主に入院管理下での使用が想定され、薬剤管理を適切に行う等の観点からも原則として入院管理下での投与とする予定であることから（7.R.7 参照）、医療機関への適切な情報提供により、緊急時対応は可能と考えている。

機構は、以下のように考える。

現時点では、申請者の説明に特段の問題はないと判断するものの、重度の肝機能障害を有する患者を含め、注意喚起の内容については、専門協議での議論を踏まえて判断する。なお、製造販売後に、肝機能障害を有する患者における本剤申請用法・用量（1,800/800 mg BID）投与時の安全性情報に係る新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

6.R.3　腎機能障害が M1 の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、本薬は主に M1 として腎排泄され、表 7 のとおり腎機能正常被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者で M1 の C_{max} 及び AUC_{inf} が高値であったこと（6.2.2.2 参照）を踏まえ、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性について、以下のように説明している。

M1 について、遺伝毒性（細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験）及び生殖発生毒性（ラットにおける初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生試験）共に認められず、サルを用いた本薬 2 週間反復投与毒性試験で、M1 の AUC と毒性所見との間に明確な関連も認められていない［アビガン錠 200 mg 審査報告書（平成 26 年 1 月 23 日付け）］。

SFTS 患者を対象とした JP321 試験及び SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした JP324 試験及び JP325 試験において、本薬を 1,800/800 mg BID で反復経口投与したときの腎機能障害の程度別の有害事象及び副作用の発現状況は表 10 のとおりであり、腎機能正常患者に対して、腎機能障害を有する患者の有害事象発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

表 10　腎機能障害の程度別の有害事象及び副作用の発現状況

腎機能障害の程度	JP321 試験（SFTS）			JP324 試験及び JP325 試験併合（SARS-CoV-2 による感染症）					
	本剤投与例			本剤群			プラセボ群		
	例数	有害事象	副作用	例数	有害事象	副作用	例数	有害事象	副作用
正常	3	3（100）	2（66.7）	106	71（67.0）	39（36.8）	51	17（33.3）	3（5.9）
軽度	12	10（83.3）	9（75.0）	40	27（67.5）	12（30.0）	34	21（61.8）	3（8.8）
中等度	8	6（75.0）	6（75.0）	9	7（77.8）	2（22.2）	6	5（83.3）	1（16.7）
重度	1	1（100）	1（100）	0	－	－	0	－	－

例数（%）、－：該当被験者なし

また、表 4 のとおり、本薬 1,800/800 mg BID 反復経口投与時の血漿中 M1 曝露量（C_{max} 及び AUC_{tau}）は、投与 1 日目が最も高く（6.2.1.1 参照）、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（US120 試験）で、本薬 1,800 mg までの単回経口投与時の安全性が確認されており[21]、腎機能障害を有する患者に本薬 1,800/800 mg BID 経口投与時に生じる M1 の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）の上昇に伴う安全性上の懸念は小さく、臨床上の大きな問題となる事象が発現する可能性は低いと考える。

[21] 軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者各 6 例のうち、各 2 例に対して本薬 1,200 mg、各 4 例に対して本薬 1,800 mg が単回経口投与された。各腎機能障害のグループでそれぞれ 1 例に有害事象が発現したが、重篤な有害事象は認められず、いずれの有害事象も程度は軽度又は中等度であり、発現した有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

機構は、腎機能障害を有する患者への本剤の投与にあたり、現時点で注意喚起が必要な具体的な懸念は示唆されていないものの、申請用法・用量（1,800/800 mg BID）で、腎機能障害を有する患者に本剤が投与されたときの安全性情報は限られていることから、製造販売後において、当該情報に係る新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す臨床試験成績が提出された。

表 11　有効性及び安全性に関する評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	JP321	Ⅲ	SFTS 患者	30 例	本剤 1,800 mg BID（1 日目）及び 800 mg BID（2～10 日目）経口投与	有効性【投与開始後 28 日目までの累積致死率】、安全性、PK

7.1　国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：JP321 試験＜2018 年 4 月～2019 年 10 月＞）

SFTS 患者（目標例数約 30 例[22]）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 12 のとおりであった。SFTS 患者の救命には早期に治療を開始することが重要と考えられたものの、その診断に係る RT-PCR 検査は、通常、保健所を介して地方衛生研究所で実施されており、一定の期間を要する場合があること等から、本試験では SFTS の典型的臨床症状・所見に基づき、SFTS が強く疑われる患者も選択基準に含められた。

表 12　主な選択・除外基準

選択基準	1. 20 歳以上 85 歳未満の入院患者 2. 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若しくは活動した患者のうち、以下の条件に 2 つ以上合致し、SFTS が強く疑われる患者 a）38℃以上の発熱 b）血小板数の減少（100,000/mm^3 未満） c）白血球数の減少（4,000/mm^3 未満） d）消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血等）を有する e）尿中潜血陽性 f）RT-PCR 検査等で SFTS ウイルス陽性
除外基準	1. 本感染エピソードに関して、症状の改善傾向が認められる患者 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. 免疫不全疾患を合併又は免疫抑制剤（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（敗血症等）の合併が確認されている患者 5. 遺伝性キサンチン尿症の患者、又は低尿酸症（1 mg/dL 未満）若しくはキサンチン尿路結石と診断されたことのある患者

用法・用量は、1 日目は本剤 1,800 mg を BID、2 日目以降は本剤 800 mg を BID で、計 10 日間反復経口投与することと設定された。

登録された 30 例全例で治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、国立感染症研究所で実施された RT-PCR 検査で SFTS ウイルスが検出された 23 例が mITT 集団であった。mITT 集団のうち、SFTS ウイルス増殖期の蓋然性が高いと考えられた症状発症後 5 日以内

[22] 主要評価項目である投与開始後 28 日目までの累積致死率について、NESID における届出情報に基づき 12.5%を閾値とし、これに対して本剤投与により致死率を約 50%低減させることを確認する計画とされた。すなわち、本試験における本剤投与下での致死率は 6%と仮定され、閾値に対するリスク比の点推定値が 1.0 を下回ることを検出力 80%以上の確率で証明するために必要な例数は 17 例と算出された。また、医師主導臨床研究の成績に基づき、SFTS ウイルス陰性率は 15%、症状発症後 6 日以上経過した患者の組入れは 30%と想定され、組入れの目標例数としては約 30 例と算出された。

（144 時間以内）に治験薬を 1 回以上投与された 19 例が mITTE 集団であり、mITTE 集団が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始後 28 日目までの累積致死率[23] は、15.8%（3/19 例）［95%信頼区間[24]：3.4, 39.6%］であり、NESID における SFTS 患者の届出情報に基づき事前設定された致死率の閾値（12.5%）[25] の点推定値を上回った。

安全性について、有害事象は 86.7%（26/30 例）、副作用は 70.0%（21/30 例）に認められ、主な事象の内訳は表 13 のとおりであった。

表 13　2 例以上認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、30 例）

事象名	有害事象	副作用	事象名	有害事象	副作用
全体	26（86.7）	21（70.0）			
高尿酸血症	7（23.3）	7（23.3）	重症熱性血小板減少症候群	3（10.0）	0
高血糖	7（23.3）	0	心電図 QT 延長	2（6.7）	2（6.7）
血中尿酸増加	6（20.0）	6（20.0）	筋肉痛	2（6.7）	1（3.3）
不眠症	6（20.0）	0	紅斑	2（6.7）	1（3.3）
発疹	5（16.7）	2（6.7）	眼精疲労	2（6.7）	0
便秘	5（16.7）	0	下痢	2（6.7）	0
背部痛	4（13.3）	0	筋骨格痛	2（6.7）	0
高トリグリセリド血症	3（10.0）	3（10.0）	頭痛	2（6.7）	0
誤嚥性肺炎	3（10.0）	1（3.3）	そう痒症	2（6.7）	0
口腔カンジダ症	3（10.0）	0			

例数（%）、MedDRA Ver.21.1

死亡は 3 例（重症熱性血小板減少症候群 3 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は 5 例［肝機能検査値上昇、第 XIII 因子欠損症、敗血症、心筋炎、痙攣発作及び呼吸停止各 1 例（重複含む）］に認められ、うち 2 例（肝機能検査値上昇及び痙攣発作各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復又は軽快であった。

投与中止に至った有害事象は 4 例［肝機能検査値上昇、誤嚥性肺炎、痙攣発作、呼吸停止及び重症熱性血小板減少症候群各 1 例（重複含む）］に認められ、うち 3 例（肝機能検査値上昇、誤嚥性肺炎及び痙攣発作各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復又は軽快であった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（JP321 試験）計画時の SFTS 患者の年間報告数は約 60 例[26] と限られていたこと、また、有効な治療法が確立しておらず、致死率も比較的高い疾患である点等を考慮し、全被験者に本剤を投与する非盲検非対照試験として実施し、本剤の有効性は、NESID にて得られた直近 3 年間の累積致死率を元に事前設定した閾値 [25] との点推定値の比較による検討を行う計画が適当と考えられた。

JP321 試験における主要評価項目の主解析である mITTE 集団（RT-PCR で SFTS ウイルスが検出され、かつ症状発症後 5 日以内に投与が開始された集団）における投与開始後 28 日目までの累積致死率は、

[23] 投与中止又は試験中止に至った患者についても、投与開始後 28 日目時点の生死が確認された。投与開始後 28 日目時点の生死が不明な患者は「死亡」として扱うこととされたが、該当患者はいなかった。

[24] Clopper-Pearson 法

[25] NESID における試験計画時の直近 3 年間（2015 年 1 月から 2017 年 9 月まで）の国内 SFTS 患者（2016 年の医師主導臨床研究で本薬が投与された 10 例は除く）での累積致死率である 12.5%（23/184 例）が閾値とされた。

[26] 国立感染症研究所が公開している感染症発生動向調査（NESID）における年間届出数は、2014 年 61 例、2015 年 60 例、2016 年 60 例であった［https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html（最終確認日：2024 年 3 月 25 日）］。

15.8%（3/19 例）［95%信頼区間：3.4, 39.6%］であり、事前に設定した閾値（12.5%）を上回った。また mITT 集団（RT-PCR で SFTS ウイルスが検出された集団）における投与開始後 28 日目までの累積致死率は、13.0%（3/23 例）［95%信頼区間：2.8, 33.6%］であった。

主要評価項目の主解析において事前設定した成功基準を満たさなかった要因として、以下のような理由が考えられ、NESID の届出情報に基づき事前設定した致死率の閾値（12.5%）は、SFTS 患者における真の致死率よりも低値であった可能性が考えられる。

- 新興感染症である SFTS（2011 年に確認）の国内疫学情報が不十分な状況であったことに加え、事後に把握できたことだが、致死率の閾値の設定に用いた NESID の届出情報は、届出時点の情報を集約したものであり、届出後の死亡患者の情報は網羅されていなかった。
- JP321 試験の実施医療機関で後ろ向きの SFTS 患者の転帰情報（生存又は死亡）調査（JP323 転帰調査）を行った結果、2013 年以外、NESID の届出情報より JP323 転帰調査の致死率が高値であった（表 14）。
- 経時的に見られる NESID の届出情報に基づく致死率の低下傾向は、発症から届出までの日数が早まったことで、死亡の届出が減少したためと考えられている（Emerg Infect Dis 2020; 26: 692-9）。

表 14　NESID 及び JP323 転帰調査における致死率の経年推移

発症年 a)	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	全体
NESID b)							
患者数	40	61	60	60	90	77	388
死亡者数	14	16	11	8	8	4	61
致死率（%）	35.0	26.2	18.3	13.3	8.9	5.2	15.7
JP323 転帰調査							
患者数	13	31	14	24	34	40	156
死亡者数	3	10	5	6	6	11	41
致死率（%）	23.1	32.3	35.7	25.0	17.6	27.5	26.3

a）JP323 転帰調査では、実施医療機関での SFTS に対する治療開始時の年次が発症年とされた。
b）SFTS（病原体がフレボウイルス属 SFTS ウイルスであるものに限る。）は、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（感染症法）において四類感染症に指定されており、全数把握の対象である。

SFTS 患者の致死率に関する追加検討として、複数の文献検索システム（JSTPlus＋JMEDPlus、PubMed、医中誌 Web、MEDLINE、EMBASE、BIOSIS（3DB）、Cochrane Library）を用いて網羅的な調査を行った結果、国内疫学調査結果が 8 報確認された（表 15）。これに NESID の届出情報及び JP323 転帰調査における致死率のデータを併せてメタアナリシスを行った結果、SFTS 患者の致死率は、変量効果モデルでは 24.6%［95%信頼区間：19.6, 29.6%］、固定効果モデルでは 20.9%［95%信頼区間：18.9, 22.9%］と算出された。当該推定値の 95%信頼区間の下限値より、JP321 試験の致死率［mITTE 集団：15.8%（3/19 例）、mITT 集団：13.0%（3/23 例）］は低値となり、本剤投与により SFTS 患者の致死率低下が期待できると考えられた。

表 15　SFTS 患者の致死率に関する国内疫学調査

		致死率のデータソース	調査期間	致死率	引用元
NESID		NESID へ SFTS 患者を報告した時点における当該症例の転帰情報（死亡/生存）と報告総数 （ただし、2016 年の医師主導臨床研究で本薬が投与された 10 例は除く）	2015 年～ 2017 年 a)	12.5% （23/184 例）	国立感染症研究所の Web サイト b)
JP323 転帰調査		JP321 試験の実施医療機関における SFTS 患者の診療録に基づく転帰情報（死亡/生存）	2013 年～ 2018 年	28.7% （35/122 例）	CTD 5.3.5.4.2
公表文献	Kato ら	NESID へ SFTS 患者の報告を行った医師に対するアンケートにより得られた当該症例のその後の転帰情報（死亡/生存）	2013 年～ 2014 年	30.6% （15/49 例）	PloS One 2016; 11: e0165207
	Kobayashi ら	NESID へ SFTS 患者の報告を行った医師に対するアンケートにより得られた当該症例のその後の転帰情報（死亡/生存）	2013 年～ 2017 年	27.1% （36/133 例）	Emerg Infect Dis 2020; 26: 692-9
	Yokomizo ら	SFTS 患者の転帰情報（死亡/生存）が記載された症例報告の公表文献を収集・併合	2013 年～ 2021 年 c)	35.1% （61/174 例）	Int J Environ Res Public Health 2022; 19: 2271
	Crump ら	NESID への SFTS 患者の報告総数と政府統計の総合窓口（e-Stat）への死因を「SFTS」とした死亡届数から算出	2013 年～ 2018 年	19.3% （75/388 例）	JMA J 2020; 3: 295-302
	Kawaguchi ら	宮崎県におけるマダニ媒介性感染症に関するレジストリ研究での 20 歳超の SFTS 患者の転帰情報（死亡/生存）	2008 年～ 2020 年	29.8% （14/47 例）	Viruses 2021; 13: 785
	Ashizawa ら	長崎県の 5 施設で入院開始後 3 日間以内に胸部 X 線検査及び CT 検査が行われた 20 歳超の SFTS 患者の診療録に基づく転帰情報（死亡/生存）	2013 年～ 2019 年	27.3% （6/22 例）	Viruses 2022; 14: 279
	冨田	愛媛県感染症発生動向調査事業に基づく感染症発生動向調査票を使用し、愛媛県の保健所（1 施設）へ報告された SFTS 患者における転帰情報（死亡/生存）	2013 年～ 2020 年	35.7% （5/14 例）	日本公衛誌 2022; 69: 517-26
	Kutsuna ら	診断群分類包括評価（Diagnosis Procedure Combination：DPC）の対象病院における入院患者データベースに基づく、20 歳以上かつ 4 日以上入院した SFTS 患者の転帰情報（死亡/生存）	2013 年～ 2021 年	18.2% （75/412 例）	J Infect Chemother 2023; 29: 490-4

a）JP321 試験における有効性の主要評価項目における閾値の算出にあたって集計した期間
b）https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html（確認日：2017 年 9 月 27 日）
c）医中誌 Web を用いて 2013 年 1 月～2021 年 7 月に公表された文献を調査

機構は、以下のように考える。

JP321 試験の主要評価項目である mITTE 集団での投与開始後 28 日目までの累積致死率（15.8%）は、事前設定された閾値（12.5%）を上回ったことに加え、試験計画時の期待値である 6%とも乖離しており、JP321 試験成績で本剤の有効性が示されたと判断することは困難である。

しかしながら、閾値算出に用いた NESID の届出情報には届出後に死亡した患者情報が反映されておらず、報告間での患者の重複、本薬投与の有無、致死率の算出方法の差異等はあるものの、網羅的な国内疫学調査のメタアナリシスの結果から推測された SFTS 致死率に対して、JP321 試験の致死率は低く、本剤の SFTS 患者に対する有効性は期待できるとの申請者の説明は一定程度理解できる。SFTS 患者数は限られており、有効性を十分に確認できる臨床試験を新たに実施するには相当な期間を要する可能性があること、また SFTS に対する確立した治療法が存在しないこと等を総合的に踏まえると、SFTS 患者に対して本剤を使用可能としておく意義はあると判断した。

ただし、製造販売後にも引き続き SFTS 患者に対する本剤の有効性に係る情報収集を行い、得られた情報を踏まえた本剤の適正使用に係る情報提供を積極的に行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2　安全性について

7.R.2.1　安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SFTS 患者を対象とした JP321 試験における安全性の概要は 7.1 に記載したとおりである。主な有害事

象（表 13、7.1 参照）について、本剤の作用機序から特徴的に認められる尿酸値上昇に関連する有害事象として、高尿酸血症（23.3%、7/30 例）及び血中尿酸増加（20.0%、6/30 例）が認められた他、痛風が 1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、本剤の添付文書では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に投与する場合には、血中尿酸値が上昇し、痛風発作が生じる可能性があることに留意する必要がある旨を既に注意喚起しており、追加の注意喚起等は不要と考える。

また、JP321 試験に加えて、申請効能・効果と対象疾患が異なるが、本申請用法・用量（1,800/800 mg BID）と同用量の本剤が投与された SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした JP324 試験及び JP325 試験において、反復投与毒性試験で申請用法・用量投与時のヒト血中曝露量に相当する用量内で認められた全身毒性（5.R 参照）に関連する有害事象及び副作用の発現状況は表 16 のとおりであった。非特異的消化管症状（便秘、下痢等）、出血、肝機能、トリグリセリド及び腎機能に関連する有害事象の発現割合が本剤投与により高い傾向が認められたものの、副作用のほとんどは軽度又は中等度であり回復性が認められたことから、非臨床で認められた全身毒性に対する SFTS 患者での忍容性は良好と考える。

表 16　国内臨床試験における反復投与毒性試験で認められた全身毒性に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

全身毒性のカテゴリー[a]	有害事象			副作用		
	JP321 試験（SFTS）	JP324 試験及び JP325 試験併合（SARS-CoV-2 による感染症）		JP321 試験（SFTS）	JP324 試験及び JP325 試験併合（SARS-CoV-2 による感染症）	
	本剤投与例（30 例）	本剤群[b]（155 例）	プラセボ群（92 例）	本剤投与例（30 例）	本剤群[b]（155 例）	プラセボ群（92 例）
着色	0	1（0.6）	0	0	1（0.6）	0
体重減少	0	3（1.9）	1（1.1）	0	0	0
非特異的消化管症状	8（26.7）	35（22.6）	17（18.5）	1（3.3）	10（6.5）	3（3.3）
出血	3（10.0）	7（4.5）	0	0	4（2.6）	0
白血球障害	0	0	0	0	0	0
肝機能	4（13.3）	41（26.5）	7（7.6）	4（13.3）	33（21.3）	2（2.2）
トリグリセリド	4（13.3）	6（3.9）	1（1.1）	4（13.3）	5（3.2）	0
腎機能	1（3.3）	4（2.6）	0	0	2（1.3）	0

例数（%）
a）各カテゴリーの全身毒性に関連する有害事象は、以下のように定義された（MedDRA Ver.26.0）。
着色：PT「爪変色」、PT「毛髪変色」、PT「皮膚変色」及び PT「黄色皮膚」
体重減少：PT「体重減少」、PT「体重異常」、HLT「全般的栄養障害 NEC」及び HLT「食欲障害」
非特異的消化管症状：SMQ「消化管の非特異的症状および処置」
出血：SMQ「出血」、PT「網赤血球減少症」及び PT「高フィブリノゲン血症」
白血球障害：HLGT「白血球障害」
肝機能：SMQ「肝障害」及び HLT「組織酵素検査 NEC」
トリグリセリド：HLT「トリグリセリド検査」及び HLT「トリグリセリド上昇」
腎機能：SMQ「急性腎不全」及び SMQ「慢性腎臓病」
b）JP324 試験で、プラセボ群に割り当てられたが、その後本剤投与に切り替えた 7 例を含む

機構は、以下のように考える。

肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は本剤投与により高い傾向が認められ、副作用のほとんどは軽度又は中等度であり回復性があったものの、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象も認められていることから、注意喚起の必要性について 7.R.2.2 で引き続き議論する。その他、現在までに実施された臨床試験成績に基づき、新たな注意喚起を要する特段の安全性上の懸念は認められなかったことを確認した。なお、SFTS 患者に対する本剤投与時の安全性情報は限定的であることから、製造販売後調査等において SFTS 患者における本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要があると考える。

また、胚致死及び催奇形性のリスクについて並びに避妊期間については、7.R.2.3 及び 7.R.2.4 にそれぞれ記載する。

7.R.2.2　肝機能障害について

申請者は、本剤投与時の肝機能障害に関連する安全性成績について、以下のように説明している。

国内臨床試験で認められた肝機能障害に関連する事象[27]の概要は表 17 のとおりであり、JP324 試験及び JP325 試験の併合では、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合が、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。重篤な有害事象は、JP321 試験の本剤投与例 1 例（肝機能検査値上昇）並びに JP324 試験及び JP325 試験併合の本剤群 1 例（肝障害）で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、投与中止に至り、転帰は回復であった。その他に投与中止に至った有害事象は、JP324 試験及び JP325 試験併合の本剤群 5 例[28]（肝機能異常 2 例、ALT 増加、肝機能検査値上昇及び肝酵素上昇各 1 例）で認められ、肝酵素上昇 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されず、同意撤回のため未回復のまま治験を完了した 1 例（肝機能検査値上昇）を除き、いずれも投与中止後に軽快又は回復した。

表 17　国内臨床試験における肝機能障害に関連する事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	JP321 試験（SFTS）	JP324 試験及び JP325 試験併合（SARS-CoV-2 による感染症）		JP321 試験（SFTS）	JP324 試験及び JP325 試験併合（SARS-CoV-2 による感染症）	
	本剤投与例（30 例）	本剤群 a)（155 例）	プラセボ群（92 例）	本剤投与例（30 例）	本剤群 a)（155 例）	プラセボ群（92 例）
全体	4（13.3）	41（26.5）	7（7.6）	4（13.3）	33（21.3）	2（2.2）
肝機能異常	0	11（7.1）	3（3.3）	0	7（4.5）	0
肝障害	0	4（2.6）	0	0	3（1.9）	0
血中 ALP 増加	1（3.3）	2（1.3）	1（1.1）	1（3.3）	2（1.3）	0
ALT 増加	1（3.3）	12（7.7）	3（3.3）	1（3.3）	10（6.5）	2（2.2）
AST 増加	1（3.3）	6（3.9）	2（2.2）	1（3.3）	5（3.2）	1（1.1）
γ-GT 増加	0	5（3.2）	0	0	4（2.6）	0
肝機能検査異常	0	1（0.6）	0	0	1（0.6）	0
肝酵素上昇	0	10（6.5）	1（1.1）	0	9（5.8）	0
肝機能検査値上昇	1（3.3）	2（1.3）	0	1（3.3）	2（1.3）	0

例数（%）
a）JP324 試験で、プラセボ群に割り当てられたが、その後本剤投与に切り替えた 7 例を含む

機構は、肝機能障害に関連する事象が本剤群で多く認められ、重篤な副作用や投与中止に至った副作用が複数例で生じていることから、添付文書において本剤投与により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、観察を十分に行うように注意喚起することが必要と考える。

7.R.2.3　胚致死及び催奇形性のリスクについて

機構は、本剤の胚致死及び催奇形性のリスクについて、以下のように考える。

非臨床試験において、妊娠初期に本薬が投与されることで、胚発育遅延又は致死が引き起こされる可能性が示唆されている。また、胚・胎児試験に用いたすべての動物種で催奇形性が認められ、催奇形性が認められた曝露量と初回承認用法・用量のヒト曝露量が同程度であることを踏まえると、ヒトにおいても本薬投与による催奇形性作用が強く懸念される［アビガン 200 mg 錠審査報告書（平成 26 年 1 月 23 日付け）］。

初回承認後、本薬投与症例における妊娠事例が報告され、一部では児の先天奇形も認められているが（J Gynecol Obstet Hum Reprod 2024; 53: 102693、Gynecol Obstet Reprod Med 2023;29:30-5 等）、遺伝性疾

[27] MedDRA SMQ が肝障害に該当する事象（MedDRA Ver.26.0）
[28] ALT 増加が認められた 1 例は、JP324 試験で当初プラセボ群に割り当てられたものの、その後本薬への切替えが行われ、本薬への切替え日以降に ALT 増加の発現が認められた。

患の家族歴を有することや多剤曝露による影響等も考えられ、先天奇形と本薬曝露との因果関係は不明である。しかしながら、本剤が妊婦へ投与された場合の臨床情報は極めて限られている点も考慮し、妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、器官形成期の胎児に本薬が曝露されないよう以下の点を厳守し、これらについて医療従事者のみならず患者にも十分に理解され、確実にリスクが回避されるよう方策を講ずる必要があると考える。なお、具体的な適正使用の方策については、7.R.7 で議論する。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であることを注意喚起する。
- 尿を用いた妊娠検査は、催奇形性を誘発する時期を含む妊娠初期等において偽陰性を示すリスクを有することを考慮した上で、妊娠する可能性のある女性に本剤を投与する場合、投与前に妊娠検査とともに妊娠の可能性について十分な問診等を行う。
- 妊娠する可能性のある女性に本剤を投与する場合、本剤投与期間中及び投与終了後の一定期間は避妊を行う。

7.R.2.4　避妊期間について

申請者は、本剤投与時の避妊期間について、以下のように説明している。

SFTS 患者における避妊期間について、申請用法・用量が 1,800/800 mg BID であること、本剤の初回承認後に公表された「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 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）等を踏まえ、以下のように考えている。

- 妊娠可能女性に本剤を投与する場合、本剤投与終了後の血漿中からの本薬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[29]された $t_{1/2}$ は 47.79 時間であり、$t_{1/2}$ の 5 倍の期間である血中消失期間は 238.95 時間（約 10 日間）であったことから、本剤投与期間中及び投与終了後 10 日間を避妊期間とすることが適当と考えている。
- 男性に本剤を投与する場合、同様に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本薬濃度の最高値[30]は 0.190 μg/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[31]及び 153 倍[32]）が確保できることから、避妊は不要と考えられた。
- 初回承認時に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避妊期間（男女とも 7 日間）を設定したものの、現時点では効能・効果毎に期間を分けて設定する必要性は低いと考えられることから、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避妊期間も前述 2 つの検討に基づき、同様に変更することは可能と考えている。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、効能・効果共通で妊娠可能女性に本剤を投与する場合の避妊期間を「投与期間中及び投与終了後 10 日間」と設定すること、及び男性に本剤を投与する場合の避妊に関する注意喚起を行わないことは受入れ可能と考える。

以上の本剤の安全性に係る機構の判断は、専門協議で議論する。

---

[29] JP120 試験における $t_{1/2}$（平均値：8.1 時間）に、ワーストケースでの上昇幅（5.9 倍）を乗じて算出した。

[30] 以下の仮定に基づき算出された。

- JP120 試験における C_{max}（平均値：102.63 μg/mL）とワーストケースでの上昇幅 3 倍を乗じた C_{max}（307.89 μg/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本薬濃度とする。
- 男性の射精量を 5 mL、女性の血液量を 5 L とし、精液中の本薬がすべて女性の体内に吸収される。

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

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

7.R.3　臨床的位置付けについて

機構は、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）に係る検討を踏まえ、本剤は SFTS 患者に対する新たな治療薬となりうると考える。

7.R.4　効能・効果について

機構は、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）に係る検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、申請のとおり、重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症と設定することは可能と判断した。

7.R.5　用法・用量について

機構は、設定根拠（6.R.1 参照）、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）に係る検討を踏まえ、SFTS 患者における本剤の用法・用量について、申請のとおり、投与 1 日目は 1,800 mg BID、投与 2 日目以降は 800 mg BID とし、総投与期間は 10 日間と設定することは可能と判断した。

以上、7.R.3、7.R.4 及び 7.R.5 の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下のように計画している。

＜一般使用成績調査＞

- 目的：本剤の使用実態下における SFTS 患者の安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査方法：全例調査方式
- 観察期間：本剤投与開始から 28 日間
- 予定症例数：安全性解析対象症例数として 340 例
- 主な調査項目：患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、バイタルサイン、臨床検査、生存確認結果、有害事象等

機構は、現時点では、SFTS 患者に対する本剤の有効性及び安全性に係る情報は限定的であることを踏まえ、申請者が予定する一般使用成績調査において、使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する情報を引き続き収集する必要があると考える。

7.R.7　本剤の適正使用の方策について

7.R.2.3 に記載した胚致死及び催奇形性リスクの回避の観点に加え、初回承認時に、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施することが承認条件として付されていることも踏まえ、申請者、機構及び厚生労働省にて、以下のような適正使用の方策（流通管理を含む）が検討されている。

- 事前に本剤の適正使用に関する研修を受けて登録された医師のみが、入院可能な医療機関でのみ、本剤の処方を可能とする。また、原則として、入院管理下でのみ本剤の投与を可能とする。
- 全国の医療機関に短納期（当日中又は翌日）で供給が可能となるよう、申請者が医薬品卸業者に委託する。原則として、患者発生後に本剤を医療機関に納入し、医療機関における在庫を最小化することで、不適正使用のリスクを最小化する。医療機関からの希望に応じて医療機関に在庫を置くことも可能とするが、患者発生時には申請者に連絡するよう依頼する。なお、申請者は、[redacted]

[redacted]の在庫の保管・移動状況を[redacted]に確認することができ、[redacted]、不審な在庫変動等を確認する。

- 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。また、本剤が処方された患者毎に「適正使用管理報告フォーム」を用いて、患者情報、同意取得状況、本剤の使用状況、残薬の廃棄状況、医療機関内の在庫錠数等を医療機関にて記録し、申請者に報告する。
- 本剤の在庫を有する医療機関は、少なくとも年 1 回の頻度で本剤の在庫錠数を申請者に報告する。

以上の適正使用の方策については、専門協議での意見も踏まえて最終化する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症に対する治療薬はこれまでに存在せず、本品目は当該感染症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 6 年 4 月 25 日

申請品目

［販　売　名］　　アビガン錠 200 mg
［一　般　名］　　ファビピラビル
［申　請　者］　　富士フイルム富山化学株式会社
［申請年月日］　　令和 5 年 8 月 31 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.2　安全性について」、「7.R.3　臨床的位置付けについて」、「7.R.4　効能・効果について」、「7.R.5　用法・用量について」及び「6.R.2　肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、「7.R.1　有効性について」及び「7.R.7　本剤の適正使用の方策について」に対する専門委員の意見を踏まえ、以下の追加検討を行い、また必要な対応を行った。

1.1　有効性について

本剤の有効性について、専門委員から、それぞれ以下の意見があった。

- JP321 試験成績から、本剤の SFTS に対する有効性が示されたと判断することは困難との機構の判断は妥当である。その上で、以下の観点も踏まえて有効性に係る機構の判断について、検討することが望まれる。
  - JP321 試験の主要評価項目である投与開始後 28 日目までの累積致死率（15.8%、3/19 例）が、試験計画時の期待値（6%）とも乖離している点に注目すべきである。当時得られていた実績値が 10%程度[33] であったことを踏まえると、有効性への試験計画時の期待値（6%）の設定は過大な値であったとも考えられ、被験者数が限られる状況を考慮しても慎重な試験計画を立案すべきであった。
  - 国内疫学調査のメタアナリシス（表 15）との比較に関して、事後的な解析であることに加え、JP321 試験での投与開始後 28 日目までの累積致死率の 95%信頼区間は、症例数が少ないこともあり mITTE 集団で［3.4, 39.6%］、mITT 集団で［2.8, 33.6%］であり、メタアナリシスの致

[33] JP321 試験の治験実施計画書に、2016 年 4 月～12 月に実施された非盲検非対照の国内医師主導臨床研究（UMIN 試験 ID：UMIN000022398）の SFTS 患者において SFTS ウイルス量の低下が認められずに死亡した患者は 10.0%（1/10 例）であった旨の記載がある。

死率の点推定値（変量効果モデル：24.6%、固定効果モデル：20.9%）が含まれていることには留意が必要であろう。

- JP321 試験の投与開始後 28 日目までの累積致死率［mITTE 集団：15.8%（3/19 例）［95%信頼区間：3.4, 39.6%］、mITT 集団：13.0%（3/23 例）［95%信頼区間：2.8, 33.6%］］に関して、その点推定値はメタアナリシスにおける点推定値よりは低く、有効性が示唆されているとの説明は理解できるものの、本来であれば追加の臨床試験を実施した上で有効性を証明すべきと考える。
- SFTS 患者数は限られており、新たに有効性を十分に確認できる臨床試験を実施するには相当な期間を要する可能性があること、SFTS に対する確立した治療法が存在しないことに加え、SFTS の重症度等の臨床状況も踏まえると、有効性が示唆される結果ではあるものの、SFTS 患者に対して本剤を使用可能としておくことは否定されるものではない。ただし、使用に当たっては、臨床試験レベルでの情報収集を使用全例に対して行い、得られた結果を速やかに医療現場に提供するとともに、有効性に係る慎重な検討を行うことが必要であろう。

機構は、以下の補足説明を専門委員に行った。

JP321 試験の検討例数は限られるため推定精度は低く、累積致死率の 95%信頼区間はメタアナリシスの点推定値を含む結果ではあったものの、NESID の届出情報には届出後に死亡した患者情報が反映されていないことは理解でき[34]、希少かつ重篤な疾患で、治療法が存在しない現状では、厳格な流通管理の下で、使用全例に対する有効性及び安全性に係る調査を実施することを前提に、本剤を SFTS 患者に対して使用可能とすることに一定の意義はあると考えている。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

1.2　本剤の適正使用の方策について

審査報告（1）「7.R.7　本剤の適正使用の方策について」に記載した方針は、専門委員から支持されたが、以下のような意見も出された。

- 事前に研修を受けて登録された医師のみが本剤の処方を可能とすることについて、適正使用の観点から、本剤が安易に処方できる体制は避けるべきだが、一方で SFTS 患者では早期治療が重要となることから、治療開始が遅れる又は処方できないといった事態は避けるべきである。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、事前の研修は e-learning 形式で行われる予定であることから、事前登録医がいない医療機関で SFTS 患者が発生した場合は、処方を希望する医師に対して速やかに研修用サイトを案内し、遅滞なく受講・登録した上で本剤を納入する体制をとるよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

[34] 国立感染症研究所の HP で公表されている NESID の届出情報の注釈には、現在、「死亡数は感染症発生動向調査への届出時までに死亡し、死亡例として届出された症例の集計であり、届出後に死亡した症例数は含んでいない。正確な死亡数及び届出症例における致命率はより高い可能性がある。」と記載されている［https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/sfts.html（最終確認日：2024 年 4 月 22 日）］。また、国立感染症研究所の Kobayashi らにより、NESID へ 2013 年 3 月から 2017 年 10 月に SFTS 患者の届出を行った医師に対して、届出後の転帰情報（死亡/生存）等のアンケート調査が行われた結果、致死率は 27.1%（36/133 例）であり（Emerg Infect Dis 2020; 26: 692-9）、JP321 試験で設定された閾値（12.5%）よりも高値であった。

1.3　医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）での検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 19 及び表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・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	・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	なし
有効性に関する検討事項 a)		
なし		

a）既承認効能・効果のみに係る内容は省略した。

表 19　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 a)	有効性に関する調査・試験 a)	追加のリスク最小化活動 a)
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査）	なし	・市販直後調査による情報提供 ・適正使用管理 ・医療従事者向け資材（催奇形性）の作成、改訂、配布 ・患者向け資材（催奇形性）の作成、改訂、配布

a）既承認効能・効果のみに係る内容は省略した。

表 20　一般使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	本剤の使用実態下における SFTS 患者の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与されたすべての SFTS 患者
観察期間	本剤投与開始から 28 日間
予定症例数	安全性解析対象症例数として 340 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、バイタルサイン、臨床検査、生存確認結果、有害事象等

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、国内第Ⅲ相試験（JP321 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、提出された資料から総合的に評価し、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考え、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、希少疾病用医薬品に指定された効能・効果の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］

1. 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。）
2. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

（申請時より変更なし）

［用法・用量］

1. 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。）
   通常、成人にはファビピラビルとして 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 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とすること。
2. 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 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。

（申請時より変更なし）

［承 認 条 件］

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。
3. 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。
4. 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。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\,h}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後 0 から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve up to last quantifiable concentration	投与開始時から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	bis in die	1 日 2 回
1,800/800 mg BID	－	1 日目は 1,800 mg を BID、2 日目以降は 800 mg を BID
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
C_{min}	Minimum concentration	最低濃度
C_{tau}	Plasma concentration at the end of the dosing interval	血漿中トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI ガイドライン	－	『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
EC_{90}	90% effective concentration	90%有効濃度
EC_{99}	99% effective concentration	99%有効濃度
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
JP120 試験	－	T705aJP120 試験（日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験）
JP321 試験	－	T705aJP321 試験（SFTS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）
JP323 転帰調査	－	T705aJP323 転帰調査（SFTS 患者を対象とした転帰の後方調査）
JP324 試験	－	T705aJP324 試験（SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）

略語	英語	日本語
JP325 試験	－	T705aJP325 試験（SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intention-to-treat	－
mITTE	Modified intention-to-treat evaluable	－
NESID	National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases	感染症発生動向調査
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SFTS	Severe fever with thrombocytopenia syndrome	重症熱性血小板減少症候群
SMQ	Standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織細胞感染価
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内 SFTS 診療の手引き	－	重症熱性血小板減少症候群（SFTS）診療の手引き　改訂新版 2019（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）
本剤	－	アビガン錠 200 mg
本薬	－	ファビピラビル