

再審査報告書

令和 5 年 2 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アビガン錠 200 mg
有 効 成 分 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 ^{※1}
承 認 の 効 能 ・ 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。）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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。
承 認 年 月 日	平成 26 年 3 月 24 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	<p>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}</p> <p>(1) 我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに、かつ、製造販売の承認を受けた日から 1 年を経過する日までに、試験成績及び解析結果を提出すること。^{※2}</p> <p>(2) 通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。^{※3}</p> <p>(3) (1) 及び (2) の試験成績及び解析結果を提出し、それに応じた措置がなされるまでの期間は、厚生労働大臣の要請がない限りは、製造等を行わないこと。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
備 考	<p>^{※1}平成 30 年 10 月 1 日付けで富山化学工業株式会社から富士フイルム RI ファーマ株式会社に承継され、同日、富士フイルム RI ファーマ株式会社と富山化学工業株式会社が合併し、富士フイルム富山化学株式会社となった。</p> <p>^{※2}承認時に付与された承認条件 (1) については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（平成 27 年 1 月 21 日付け事務連絡）。</p> <p>^{※3}承認時に付与された承認条件 (2) については、海外で実施した当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断された（平成 29 年 3 月 3 日付け課長通知）。その際、新たな承認条件「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。」及び「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付され、承認条件 (3) は前半の文言が削除され、「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。」に変更された。</p>

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

なお、本品目の現行の承認条件については、本品目の効能・効果である「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症」の国内での発生はなかったため、製造販売されておらず、承認の効

能・効果、用法・用量に関連する安全性及び有効性の情報の収集ができていないこと及び本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、引き続き実施が必要と考える。

[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。
- (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。
- (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。
- (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。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アビガン錠 200 mg (以下、「本剤¹⁾」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
<ul style="list-style-type: none"> ● 催奇形性 	<ul style="list-style-type: none"> ● 血中尿酸増加による痛風発作 ● 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 ● 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 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ● 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ● 一般使用成績調査 	<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 ● 医療従事者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布 ● 患者向け資材 (催奇形性) の作成、改訂、配布 ● 患者向け資材 (異常行動) の作成、改訂、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。なお、再審査申請時点までに、本剤は発売されておらず、使用成績調査の対象患者に該当する症例はなかった。

¹⁾ 本剤に関し、承認事項一部変更承認申請 (SARS-CoV-2 感染症) を行ったが、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて継続審議となった。その後、重症化抑制効果の確認を目的として、重症化リスク因子を有する発症早期の SARS-CoV-2 感染症患者を対象に、二重盲検プラセボ対照の国内第 III 相臨床試験を開始したが、重症化率が低いオミクロン株が流行したこと等から重症化抑制効果の検証が困難と判断し、患者の組み入れを終了するとともに、SARS-CoV-2 感染症を対象とした開発を中止し、承認事項一部変更承認申請を取り下げた。

表 3 使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
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。
安全性検討事項	重要な潜在的リスク： 血中尿酸増加による痛風発作、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、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
有効性に関する検討事項	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）患者における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	対象疾患に対し、本剤を投与された患者
実施期間	平成 30 年 3 月～令和 4 年 3 月（令和 6 年 3 月まで期間延長中） ^{*1}
目標症例数	未定
観察期間	投与開始時～投与終了・中止 7 日後まで
実施施設数	0 施設 ^{*2}
収集症例数	0 例 ^{*1}
安全性解析対象症例数	0 例
有効性解析対象症例数	0 例
備考	^{*1} 実施期間中に、本剤の効能・効果に該当する国内症例の発生がなかったことから、収集症例数は 0 である。そのため、実施期間を延長した。 ^{*2} 実施施設数は 0 であるが、契約施設数は特定感染症指定医療機関（4 施設）及び第一種感染症指定医療機関（56 施設、うち 2 施設は特定感染症指定医療機関と重複）である。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 8 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材（催奇形性）I の作成、改訂、配布の概要

医療従事者向け資材 I（本剤投与時のチェックシート）	
目的	医療従事者が、本剤による催奇形性のリスク及び避妊の必要性又は避妊について患者への説明を徹底するため。
安全性検討事項	催奇形性
具体的な方法	出荷時に個装箱内に封入する。
実施期間	平成 29 年 3 月より継続中
備考	

表 5 医療従事者向け資材（催奇形性）II の作成、改訂、配布の概要

医療従事者向け資材 II（患者同意文書、非臨床試験での催奇形性説明資材、医療従事者向け指導箋）	
目的	<ul style="list-style-type: none"> 患者同意文書「アピガン錠服用に関する同意書」 医療従事者が、本剤による催奇形性のリスク及び避妊の徹底を患者又はその家族等に説明し、同意を取得した患者にのみ本剤を投与することを徹底するため。 非臨床試験での催奇形性説明資材「アピガン錠の催奇形性の可能性について」 医療従事者へ本剤の非臨床試験に関する情報を提供し、本剤による催奇形性のリスクに関して注意を促すため。 医療従事者向け指導箋「アピガン錠の服薬指導にあたって」 医療従事者が催奇形性に関する注意事項を把握し、本剤を投与する際に患者に服薬の指導を行うための情報を提供するため。
安全性検討事項	催奇形性

表 5 医療従事者向け資材（催奇形性）II の作成、改訂、配布の概要（続き）

具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 患者同意文書「アビガン錠服用に関する同意書」 納入時等に医療従事者へ本資材を提供し、医療従事者が本資材を利用して患者又はその家族等に本剤の有効性、安全性及び注意事項に関する情報提供を行う。 非臨床試験での催奇形性説明資材「アビガン錠の催奇形性の可能性について」及び医療従事者向け指導箋「アビガン錠の服薬指導にあたって」 納入時等に医療従事者へ本資材を提供し、内容を説明する。
実施期間	平成 30 年 3 月より継続中
備考	

表 6 医療従事者向け資材（異常行動）の作成、改訂、配布の概要

医療従事者向け異常行動注意喚起資材（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」）	
目的	医療従事者がインフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意事項を把握し、本剤を投与する際に患者に服薬の指導を行うための情報を提供するため。
安全性検討事項	精神神経症状（異常行動）
具体的な方法	納入時等に医療従事者へ本資材を提供し、内容を説明する。
実施期間	平成 30 年 10 月より継続中
備考	

表 7 患者向け資材（催奇形性）の作成、改訂、配布の概要

患者向け資材 I（患者向け指導箋「アビガン錠を服用される患者さんへ」）	
目的	患者に対して、本剤による催奇形性のリスク及び注意事項に関する情報提供を行うため。
安全性検討事項	催奇形性
具体的な方法	納入時等に医療従事者へ本資材を提供し、医療従事者を介して患者へ本剤の情報提供を行う。
実施期間	平成 30 年 3 月より継続中
備考	

表 8 患者向け資材（異常行動）の作成、改訂、配布の概要

患者向け資材 II（インフルエンザの患者さん・ご家族・周囲の方々へ）	
目的	患者に対して、インフルエンザ罹患時の異常行動による注意事項に関する情報提供を行うため。
安全性検討事項	精神神経症状（異常行動）
具体的な方法	納入時等に医療従事者へ本資材を提供し、医療従事者を介して患者へ本剤の情報提供を行う。
実施期間	平成 30 年 10 月より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

再審査期間中に、本剤の効能・効果に該当する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。）の発症がなかったことから、使用成績調査において、当該効能・効果における安全性に関する情報は収集されていない。このため、規制当局と相談し、再審査期間終了後も、本調査を令和 6 年 3 月まで継続することとした。

4.2. 副作用及び感染症

承認された効能・効果とは異なるが、国内で本剤が投与された試験及び研究（健康成人男性を対象とした製造販売後臨床試験、重症熱性血小板減少症候群患者に対する医師主導臨床研究、新型コロナウイルス（以下、「SARS-CoV-2」）感染症患者に対する観察研究及び SARS-CoV-2 感染症患者に対する特定臨床研究）があり、これらからの副作用情報（国内で承認されている用法・用量を超えて投与された症例含む）を入手した。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 34 例 42 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 20 例 26 件、未知の非重篤な副作用は 114 例 150 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 9 のとおりであった。発熱（第 6 項にて後述）以外の未知の副作用については、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	134	176	20	26	114	150
代謝および栄養障害	16	16	3	3	13	13
高カリウム血症	3	3	0	0	3	3
食欲減退	10	10	1	1	9	9
精神障害	7	7	0	0	7	7
譫妄	3	3	0	0	3	3
神経系障害	12	15	5	5	7	10
痙攣発作	3	3	2	2	1	1
心臓障害	12	12	1	1	11	11
徐脈	9	9	0	0	9	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	0	0	9	9
しゃっくり	4	4	0	0	4	4
皮膚および皮下組織障害	6	7	0	0	6	7
脱毛症	4	4	0	0	4	4
腎および尿路障害	14	14	5	5	9	9
腎機能障害	8	8	2	2	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	31	34	2	2	29	32
発熱	27	27	2	2	25	25
臨床検査	28	31	1	1	27	30
アミラーゼ増加	3	3	0	0	3	3
血中クレアチニン増加	7	7	0	0	7	7
血小板数減少	5	5	1	1	4	4

MedDRA/J version 24.1

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の実施期間において、本剤の効能・効果に該当する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。）の発症がなかったことから、当該効能・効果における有効性に関する情報は、収集されていない。このため、前述のとおり、本調査を令和6年3月まで継続することとした。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

なお、再審査期間中に、未知の副作用として、発熱27例27件、痛風発作の発現が9例9件集積され、一部本剤との関連性が明確な症例が収集されたため、添付文書への追記について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に相談し、本剤は市販されていないことを踏まえて、再審査終了後に「使用上の注意」を自主改訂する予定である。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は1件であった。その概要は表10のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 研究報告の概要

研究報告	本剤が投与された[]サルにおける消化管障害に関する報告（平成26年10月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件については、本剤の効能・効果である「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症」の国内での発生はなかったため、使用成績調査において目的としていた承認の効能・効果、用法・用量に関連する安全性及び有効性に関する情報の収集ができていないこと及び本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、引き続き実施が必要と考える。

[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。
- (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。
- (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。

- (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。

以上