アビガン錠 200mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は富士フイルム富山化学株式会社に帰属します。当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

富士フイルム富山化学株式会社

1. 資料概要

目次

1. 資料概要 1
1.1 再審査申請品目の概要 7
1.2 承認時の状況 8
1.2.1 作用機序及び薬効薬理 8
1.2.2 薬物動態 10
1.2.3 臨床試験成績の概要 12
1.2.4 承認条件 15
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯 22
1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯 22
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯 22
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 22
1.3.4 国内における使用状況 26
1.3.5 外国における承認，販売状況 26
1.4 安全性に関する検討 28
1.4.1 副作用・感染症発現状況 28
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 35
1.4.3 安全性に関する措置 35
1.4.4 安全性に関する研究報告 36
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 36
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果 40
1.4.7 その他の安全性に関する事項 42
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 44
1.5 有効性に関する検討 46
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果 46
1.5.2 有効性に関する措置 46
1.5.3 有効性に関する研究報告 46
1.5.4 その他の有効性に関する事項 46
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 46
1.6 総合評価 47
1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否 47
1.6.2 承認条件の見直しの要否 47
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否 47
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否 49
1.7 引用文献の一覧 50

本資料で使用する用語，略号及び略名について，原薬，活性本体等については表 1-1，薬物動態パラメータ等については表 1-2，その他の略号等については表 1-3，試験・調査略名については表 1-4 に示した。

表 1-1 原薬，活性本体等の構造式

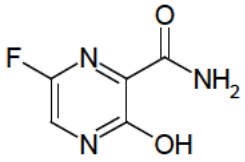
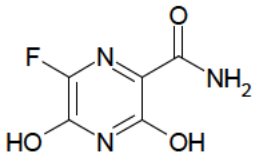
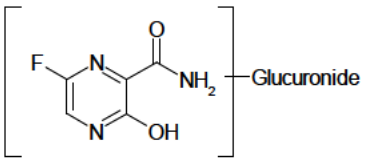
略号	化学名	構造式	由来
T-705 FPV Favipiravir (JAN) ファビピラビル (JAN) favipiravir (INN) アビガン錠 200 mg	6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide		原薬 (有効成分)
M1	6-Fluoro-3,5-dihydroxypyrazine-2-carboxamide		ファビピラビルの主代謝物 (水酸化体)
M2			ファビピラビルの推定代謝物であるグルクロン酸抱合体

表 1-2 薬物動態パラメータの略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity	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_{τ}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval	反復投与時の 1 投与間隔の血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	area under the plasma concentration-time curve from zero up to 12 hours	投与時から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
C_{max}	maximum observed plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum observed plasma drug concentration	ピーク後の最小血漿中濃度
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
t_{max}	time to reach the maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	half life	消失半減期

表 1-3 その他の略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
COVID-19	coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 感染症
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CYP	cytochrome P-450	チトクローム P-450
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC_{50}	drug concentration producing 50% of maximum effect	50%効果濃度
EUA	Emergency Use Authorization	緊急使用許可制度
GTP	guanosine 5'-triphosphate	グアノシン 5'三リン酸
HLGT	high level group term	高位グループ語
IC_{50}	drug concentration producing 50% of maximum inhibition	50%阻害濃度
MAH	Marketing Authorization Holder	医薬品市販承認取得者
MBI	mechanism based inhibition	不可逆的阻害
MBI-PK	mechanism based inhibition pharmacokinetics	MBI を組み込んだ PK
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス
SFTS	severe fever with thrombocytopenia syndrome	重症熱性血小板減少症候群
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TID	ter in die	1 日 3 回
UR	urinary recovery	尿中排泄率
URAT	urate transporter	尿酸トランスポーター
XO	xanthine oxidase	キサンチンオキシダーゼ
規制当局	－	厚生労働省及び PMDA
現時点	－	再審査期間満了日 (2022 年 3 月 23 日) 時点

表 1-4 試験・調査略名

試験・調査の略名	試験・調査名
一般使用成績調査 (AGN-001 調査)	アビガン錠 200 mg 一般使用成績調査
単回投与試験 (JP101 試験)	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～
反復投与試験 (JP103 試験)	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～
追加反復投与試験 (JP106 試験)	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～
高齢者反復投与試験 (JP107 試験)	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～
テオフィリン併用試験 (JP108 試験)	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～
高用量反復投与試験 (JP111 試験)	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～
ピラジナミド併用試験 (JP117 試験)	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－
国内承認用法・用量試験 (JP119 試験)	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–

試験・調査の略名	試験・調査名
用量反応性試験 (JP205 試験)	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～
比較試験 (312 試験)	ファビピラビルの臨床第 III 相試験 インフルエンザを対象としたオセルタミビルリン酸塩との非劣性検証～多施設共同, 動的割付，二重盲検試験～
患者薬物動態試験 (JP313 試験)	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～
COVID-19 アダプティブ試験 (JP324 試験)	非重篤な肺炎を有する COVID-19 患者を対象としたファビピラビルの有効性及び安全性の検討– アダプティブ，単盲検，ランダム化，多施設共同比較試験 –
精液移行性試験 (US107 試験)	A Phase I, Single-Center, Open-Label, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Distribution of Favipiravir into Semen in Healthy Volunteers
肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験)	A 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
レパグリニド併用試験 (US111 試験)	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
腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験)	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Determine the Pharmacokinetics of Favipiravir and Its Metabolite in Subjects with Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment Compared with Healthy Subjects
用量設定試験 (US213 試験)	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
比較試験 (US316 試験)	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Favipiravir in Adult Subjects with Uncomplicated Influenza
比較試験 (US317 試験)	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Favipiravir in Adult Subjects with Uncomplicated Influenza

1.1　再審査申請品目の概要

再審査申請品目であるアビガン錠 200mg の概要を別紙様式 1 に示す。

1.2　承認時の状況

1.2.1　作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1　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 [1)]。

1.2.1.2　薬効薬理試験成績

(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*)[2)]

インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ活性に対し，ファビピラビル RTP は，RNA への [^{32}P] 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，IC_{50} 値は 0.341 μmol/L であった。一方，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一リン酸体 (以下，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。

(2) ヒト由来 DNA 及び RNA ポリメラーゼに対する阻害作用 (*in vitro*) [2)]

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 μmol/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 IC_{50} 値は 905 μmol/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 IC_{50} 値との比) は 2650 倍であった。

(3) 各種インフルエンザ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 [2)]

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 EC_{50} 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。

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 [2) 3) 4)]

1992～2013 年分離の，アダマンタン (アマンタジン及びリマンタジン)，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の他，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。

(4) 実験的感染モデルにおける治療効果 (*in vivo*) [5)]

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

ファビピラビルは 5 mg/kg/日以上の投与量を 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。

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，肺内ウイルス量) [6) 7)]

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。

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，生存例数) [2)]

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。

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，生存例数) [2)]

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/日以上の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ていた。

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 [2)]

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。

6) 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 [8)]

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。

※ 高用量［初回投与量：300 mg/kg/日，2 回目以降：150 mg/kg/日を 1 日 1 回，6 日間］
低用量［初回投与量：180 mg/kg/日，2 回目以降：90 mg/kg/日を 1 日 1 回，6 日間］

(5) 耐性ウイルスの選択 (*in vitro*) [2)]

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 EC_{50} 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。

1.2.2　薬物動態

1.2.2.1　吸収，分布，代謝，排泄

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，水酸化体 (M1) として尿中に排泄される (健康成人 30～1600 mg 単回投与時の M1 の UR : 77.3～94.8%)[11]。

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) [9]。

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，M1 及びグルクロン酸抱合体 (M2) が認められた。血漿では主に M1 が存在した。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 の生成を *in vitro* で確認した [9) 10)]。

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 [単回投与試験 (JP101 試験)][11]。

1.2.2.2　血中濃度

(1)　季節性インフルエンザウイルス感染症患者

季節性インフルエンザウイルス感染症患者 (20～74 歳) 16 例に，本剤を 5 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 5 日目は 1 回 400 mg 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。したがって，季節性インフルエンザウイルス感染症患者と健康成人でファビピラビルの薬物動態は大きく異ならないと考えた [患者薬物動態試験 (JP313 試験)][12]。

(2)　アルデヒドオキシダーゼ (AO) 低活性者

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 [高用量反復投与試験 (JP111 試験)][13]。

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。

(3)　高齢者

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 を単回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ファビピラビルの C_{max} の幾何平均の比，及び AUC_{inf} の幾何平均の比はいずれも同様であった。

一方，日本人高齢者及び非高齢者に本剤 400 mg BID (1 日目から 4 日目) 及び 400 mg 単回 (5 日目) 反復投与した時の 5 日目 (最終投与時) の $AUC_{0\text{-}12}$ は，非高齢者に比べて高齢者で高値を示した。

しかし，申請用法・用量投与時の高齢患者の血漿中濃度は，健康な若年者の血漿中濃度推移から乖離しておらず，高齢者では若年者あるいは非高齢者と比較して，反復投与でファビピラビルの血漿中濃度が高くなる可能性があるが，申請用法・用量では年齢により用法・用量を調整する必要はないと考えた。

[反復投与試験 (JP103 試験), 追加反復投与試験 (JP106 試験), 高齢者反復投与試験 (JP107 試験), 患者薬物動態試験 (JP313 試験)][12) 14) 15) 16)]。

1.2.2.3 組織移行性

(1) 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季節性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 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 日目には検出限界以下であった。

(2) 精液への移行性 (外国人データ)

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 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，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 日目には検出限界以下であった。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， 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検出下限以上であった [精液移行性試験 (US107 試験)][17)]。

(3) 組織分布 (サル)

カニクイザルに ^{14}C-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。骨を除く各組織の放射能濃度は，投与後 24 時間までに最高濃度の 2.8%以下に低下した [9)]。

1.2.2.4 薬物相互作用

本剤申請時に，ファビピラビルはヒト肝ミクロソーム及びヒト肝サイトゾルを用いた *in vitro* 試験において次のことが確認されていた [10) 18)]。

- チトクローム P-450 (CYP) で代謝されない [10)]。
- ファビピラビルから水酸化体 (M1) へは、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO)，一部キサンチンオキシダーゼ (XO) により代謝される [10)]。
- 濃度及び時間依存的に AO 活性を不可逆的に阻害する [10)]。一方，XO に対する阻害作用はない。
- 濃度依存的に CYP2C8 を阻害し，CYP1A2，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4 に対する阻害作用は弱い [18)]。
- CYP1A2，2C9，2C19 及び 3A4 に対する誘導作用はない [18)]。

レパグリニドは CYP2C8 により代謝されるため，本剤との併用により CYP2C8 が阻害され血漿中濃度が有意に上昇したこと [19)]，テオフィリンはその代謝産物が XO に代謝される

ことから，XO の競合により本剤の C_{max} 及び AUC_{0-12} を増加させること [20]，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ことから，本剤の併用により AO が阻害されこれらの薬剤の効果を減弱させるおそれがあるため，それぞれ併用注意としている。

また，本剤は尿細管で尿酸の再吸収を促進するため，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ピラジナミドとの併用で血中尿酸値が相加的に上昇する [21) 22)]。

1.2.3　臨床試験成績の概要

1.2.3.1　国内で実施した試験

国内で実施した試験の安全性については，承認時までに国内で実施した用量反応性試験 (JP205 試験)，比較試験 (312 試験) 及び患者薬物動態試験 (JP313 試験) での副作用発現症例数を合算し，副作用・感染症の発現状況として別紙様式 2「承認時までの副作用・感染症の発現状況 (国内)」 に示す。

(1)　用量反応性試験 (JP205 試験) [23)]

季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象として，本剤高用量 (1 日目は 1 回 600 mg 1 日 2 回, 2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 1 回) 又は低用量 (1 日目から 2 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回, 3 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 1 回) を 5 日間経口投与し，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二重盲検下で比較検討した。

登録された患者の登録時の体温 (腋下温) は 38.0℃以上であり，主要評価項目は発熱持続期間とした。発熱持続期間は，投与開始から「解熱」(腋下温が 36.9℃以下に復してから 24 時間以上 36.9℃以下を維持した場合) までの時間とした。

本試験に組み入れられた 160 例 (高用量群 55 例，低用量群 52 群，オセルタミビルリン酸塩群 53 例) の全例が安全性解析対象集団であり，安全性解析対象集団のうち，138 例 (高用量群 46 例，低用量群 46 例，オセルタミビルリン酸塩群 46 例) を PPS とし有効性解析対象集団とした。

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季節性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。

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。

(2) 患者薬物動態試験 (JP313 試験) [12)]

季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とし，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 回経口投与した。

安全性解析対象集団は組み入れられた 16 例全例で，有害事象は 4 例 5 件 (高尿酸血症，下痢，血中尿酸増加，ALT 増加及び AST 増加各 1 件) に認められ，下痢以外は因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 比較試験 (312 試験) [24)]

季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象として，オセルタミビルリン酸塩 (1 回 75 mg 1 日 2 回，5 日間) を対照に本剤 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 回経口投与し，二重盲検下で比較検討した。

ファビピラビル群及びオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ主要症状罹病期間を表 1.2.3.2 に示す。インフルエンザ主要症状罹病期間※の中央値［95%信頼区間］は以下の通りであり，本剤の有効性は示されなかった。

※：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) が全て「改善」するまでの時間。インフルエンザ主要症状の全てが軽度以下となってから 21.5 時間以上維持した場合を「改善」と定義

表 1.2.3.1 インフルエンザ主要症状罹病期間

	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

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。重篤な副作用は認められなかった。

1.2.3.2 用量設定試験 (US213 試験) [25)]

海外の季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象として，プラセボを対照に本剤を 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 (1800 mg/800 mg BID) 又は 1 日目初回は 2400 mg，2 回目及び 3 回目は 1 回 600 mg，2 日目

から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 3 回 (2400 mg/600 mg TID) 経口投与した。

1800 mg/800 mg BID 群，2400 mg/600 mg TID 群及びプラセボ群でのインフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を図 1.2.3.1 に示す。インフルエンザ主要症状罹病期間※について，プラセボ群 (88 例) と 1800 mg/800 mg BID 群 (101 例) との対比較では，統計学的に有意な差が認められたが (p=0.01，Gehan-Wilcoxon test)，2400 mg/600 mg TID 群 (82 例) との対比較では，統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.414，Gehan-Wilcoxon test)。

安全性解析対象症例 550 例中 67 例で有害事象が認められた。全ての有害事象が軽度～中等度であり，治療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。

※：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) 及び発熱が全て「改善」するまでの時間

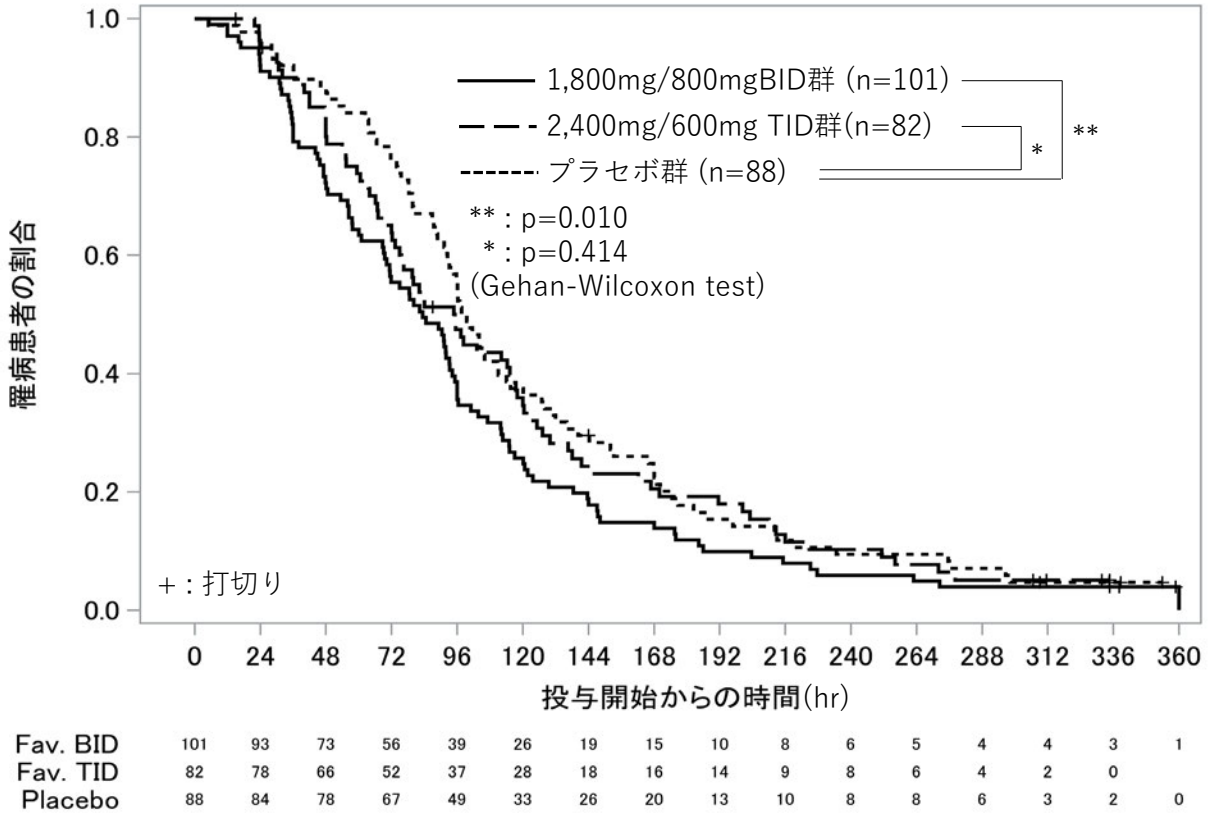


図 1.2.3.2 インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線

なお，承認用法・用量に相当する投与群を含んだ試験としては用量設定試験 (US213 試験) の他，比較試験 (US316 試験，US317 試験) がある。いずれも海外で実施した試験だが，これらの試験での副作用発現症例数を合算し，副作用・感染症の発現状況として別紙様式 2「承認時までの副作用・感染症の発現状況 (承認用法・用量に相当する試験)(海外)」 に示す。比較試験 (US316 試験，US317 試験) については「1.2.4.3 承認条件の一部変更の根拠となった試験」にその概要を示す。

1.2.4　承認条件

本剤は「季節性の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」を効能・効果として，2011 年 3 月 30 日に承認申請した。しかし，PMDA の見解は，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が未だ検証されたとは言えず，米国で実施された用量設定試験 (US213 試験) [25] で，本剤の有効性が示唆された段階に過ぎないとのことであった。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は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踏まえると，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の見解も示された。

1.2.4.1　承認時の承認条件 (2014 年 3 月 24 日)

本剤は上記の危機管理を前提として承認するのは意義があるものとして，「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。)」を効能・効果として，以下の承認条件を付した上で，2014 年 3 月 24 日に製造販売承認された。

[承認条件]

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) 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) 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。
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。

1.2.4.2　承認条件の一部変更

(1) 1 回目の変更 (2015 年 1 月 21 日)

日本人での用量として，米国人での 1800 mg/800 mg BID 群と血中濃度推移がシミュレーション上合致する 1600 mg/600 mg BID を選定して，製造販売後臨床試験として健康成人男性を対象に国内承認用法・用量試験 (JP119 試験)[26] を実施した。

その結果，米国人での 1800 mg/800 mg BID の血中濃度シミュレーションとほぼ一致することを確認し，本試験成績及び解析結果を PMDA に提出した。2015 年 1 月 21 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて当該条件 1) は満たされたことが確認され，承認条件は以下のように変更された。なお，国内承認用法・用量試験 (JP119 試験) は本剤

において RMP 策定が必要とされた時点 (2017 年 3 月 3 日) よりも前に実施した試験である。

[承認条件]

1) 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。
2) 1) 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。
3) 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。
4) 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。

(2) 2 回目の変更 (2017 年 3 月 3 日)

季節性のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした海外で実施した比較試験 (US316 試験，US317 試験) の総括報告書を厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出し，PMDA にて当初の当該条件 2) は満たされたと判断され，2017 年 3 月 3 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて報告された。また，本剤は重要なリスクとして催奇形性が特定されていること，及び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使用経験がないことに加え，本剤が使用された場合に適正使用の遵守状況や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。) に対する有効性及び安全性を確認するための製造販売後調査等を実施する必要があるとされ，承認条件は以下のように変更された。なお，比較試験 (US316 試験，US317 試験) は本剤において RMP 策定が必要とされた時点 (2017 年 3 月 3 日) よりも前に実施した試験である。

[承認条件]

1) 医薬品リスク管理計画 (以下，RMP) 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。

1.2.4.3 承認条件の一部変更の根拠となった試験

(1) 国内承認用法・用量試験 (JP119 試験)[26)]

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の推移を図 1.2.4.3-1 に，薬物動態パラメータ

を表 1.2.4.3-1 に示す。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。

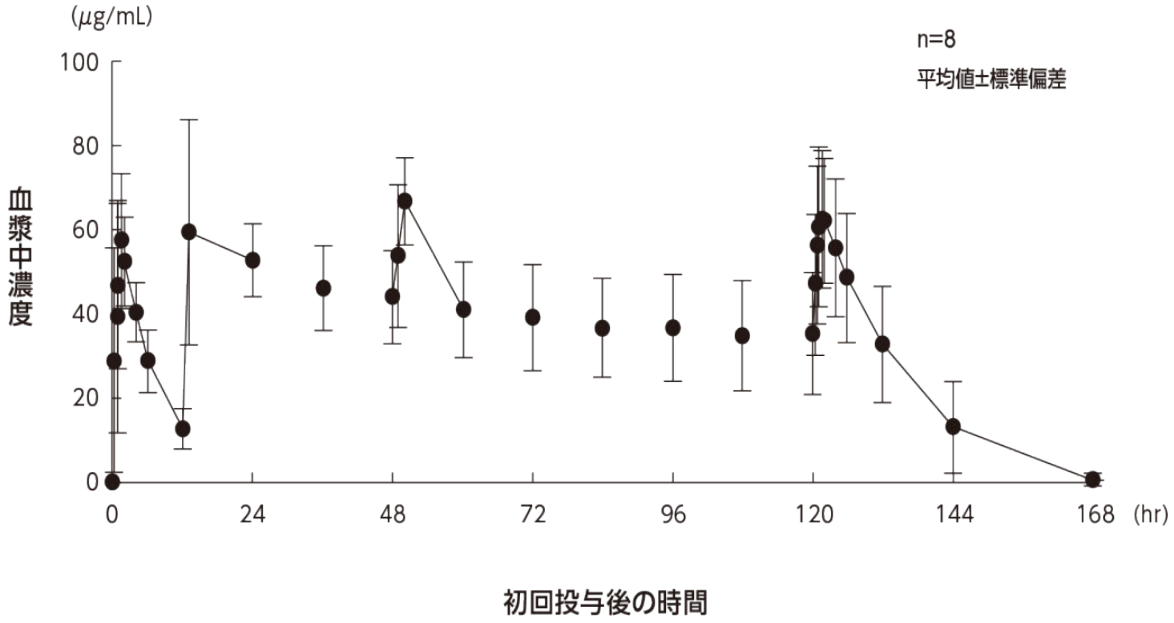


図 1.2.4.3-1 ファビピラビルの血漿中濃度推移

表 1.2.4.3-1 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)
投与 1 日目 (初回) (n=8)	64.56 [17.2]	446.09 [28.1]	1.5 [0.75, 4]	4.8±1.1
投与 6 日目 (n=8)	64.69 [24.1]	553.98 [31.2]	1.5 [0.75, 2]	5.6±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±標準偏差
d) 1 日目は AUC_{inf}，6 日目は AUC τ

本試験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) 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 1800mg 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 (図 1.2.4.3-2 ファビピラビルの推定血漿中濃度推移)。

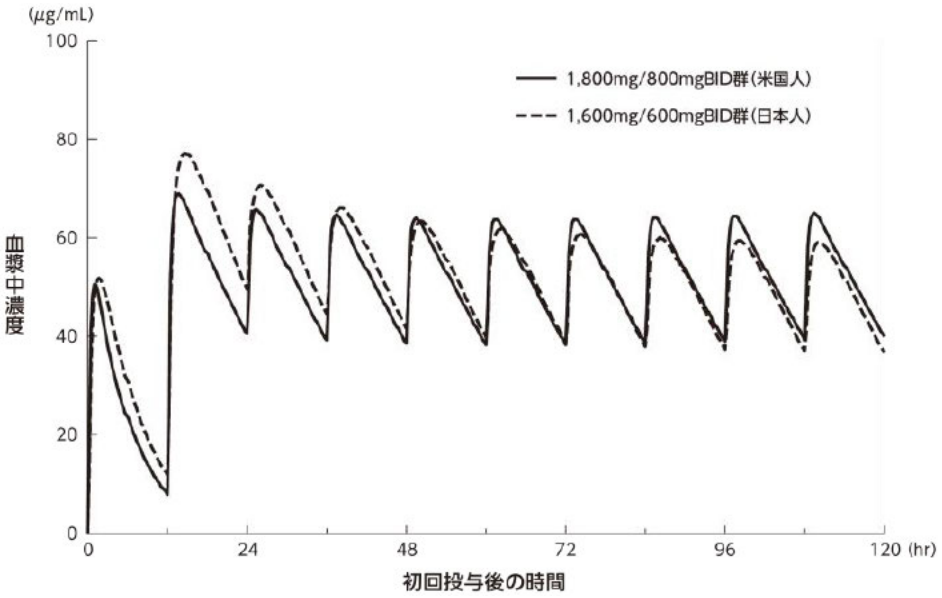


図 1.2.4.3-2 ファビピラビルの推定血漿中濃度推移

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，国内承認用法・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。

(2) 比較試験 (US316 試験)[27)]

海外の季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象として，プラセボを対照に本剤を 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 回経口投与した。

インフルエンザ主要症状罹病期間※を表 1.2.4.3-2 に，インフルエンザ主要症状罹病期間※の Kaplan-Meier 曲線を図 1.2.4.3-3 に示す。インフルエンザ主要症状罹病期間※の中央値［95%信頼区間］は以下の通りであり，本剤の有効性が示された (p=0.004，Peto-Peto-Prentice 検定)。

安全性について，有害事象は，本剤投与群 25.9% (111/428 例)，プラセボ群 30.7% (131/427 例) に認められ，副作用は，本剤投与群で 7.9% (34/428 例)，プラセボ群で 12.2% (52/427 例) に認められた。重篤な有害事象は，本剤投与群 1 例 1 件 (肺炎)，プラセボ群 2 例 2 件 (乳癌，悪性黒色腫各 1 件) に認められ，いずれも報告者及び企業により本剤との関連性は否定され，乳癌の 1 例以外は回復又は消失が確認されたことから，新たな臨床上問題となる情報は得られなかった。

※：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 症状の全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

表 1.2.4.3-2 インフルエンザ主要症状罹病期間

	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

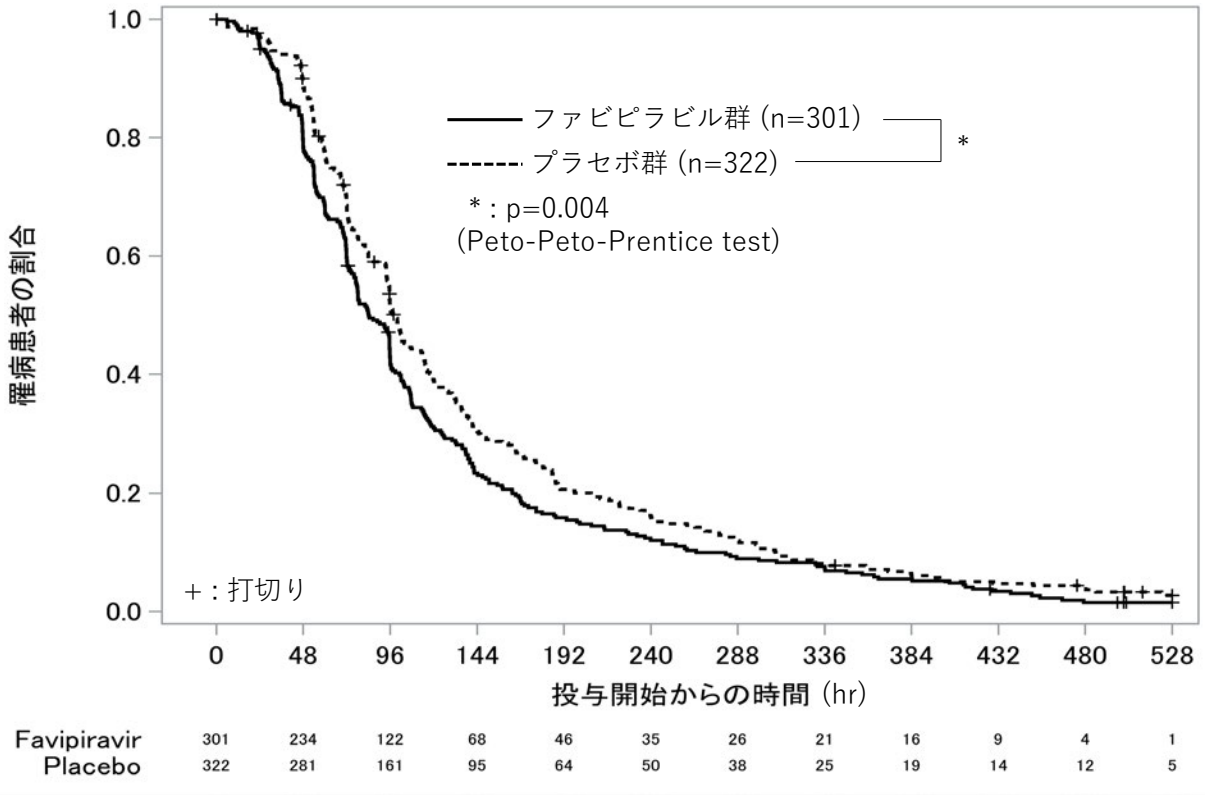


図 1.2.4.3-3 インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線

(3) 比較試験 (US317 試験) [28)]

海外の季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象として，プラセボを対照に本剤を 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 回経口投与した。

インフルエンザ主要症状罹病期間※を表 1.2.4.3-3 に，インフルエンザ主要症状罹病期間※の Kaplan-Meier 曲線を図 1.2.4.3-4 に示す。インフルエンザ主要症状罹病期間※の中央値［95%信頼区間］は以下の通りであり，統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.303, Peto- Peto-Prentice 検定)。

安全性について，有害事象は，本剤投与群 28.0% (241/861 例)，プラセボ群 25.1% (71/283 例) 認められ，副作用は，本剤投与群 10.2% (88/861 例)，プラセボ群 8.1% (23/283 例) に

認められた。重篤な有害事象は，本剤投与群で 4 例 5 件 (甲状腺癌，喘息，大葉性肺炎，大腸炎，ブドウ球菌性菌血症各 1 件)，プラセボ群で 2 例 2 件 (高血圧クリーゼ，腎盂腎炎各 1 件) に発現し，いずれも報告者は本剤との関連性を否定したが，企業は大腸炎と本剤との関連性を関係ありと判断した。重篤な有害事象は，いずれも回復又は消失が確認されたことから，新たな臨床上問題となる情報は得られなかった。

※：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 症状の全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

表 1.2.4.3-3 インフルエンザ主要症状罹病期間

	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

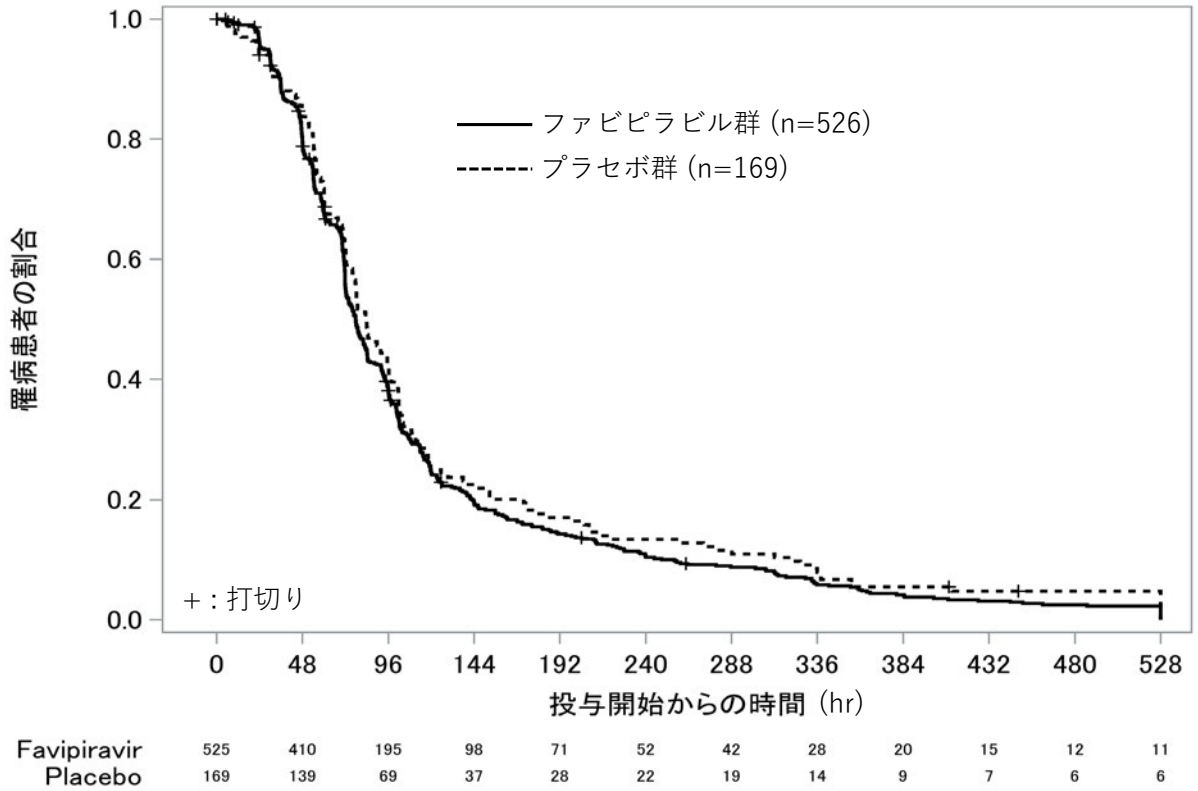


図 1.2.4.3-4 インフルエンザ主要症状罹病期間の Kaplan-Meier 曲線

1.2.4.4　承認条件への対応

「1.2.4.2 承認条件の一部変更 (2) 2 回目の変更」に記載した 2017 年 3 月時点の承認条件に対し，以下の対応をしている。

＜承認条件 1)，2) の対応＞

2018 年 3 月に RMP を作成し，安全性監視計画として一般使用成績調査を計画し，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た際に一般使用成績調査が実施できるように特定及び第一種感染症指定医療機関と契約を締結した。また，RMP 資材等によるリスク最小化計画を実施している。

＜承認条件 3) の対応＞

備蓄品以外の製造販売は行っていない。

＜承認条件 4) の対応＞

製造販売する際に備えて，厳格な流通管理及び十分な安全対策をとるための安全管理手順を作成した。

＜承認条件 5) の対応＞

文書による同意の取得を安全管理手順に組み込んだ。

1.2.4.5　承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項

承認時の承認条件としては求められていないが，承認審査の過程で肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する薬物動態について海外で予定していた薬物動態試験の速やかな実施を指摘されたため，以下の試験をそれぞれ実施した。以下に概要を記載する。

(1)　肝機能障害患者における薬物動態を検討した臨床試験

1)　肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験) [29)]

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 $AUC_{0\text{-}12}$ 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 $AUC_{0\text{-}12}$ 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。

(2)　腎機能障害患者における薬物動態を検討した臨床試験

1)　腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) [30)]

1800 mg 単回投与時の健康被験者に対する軽度 (CLcr：60～89 mL/min)，中等度 (CLcr：30～59 mL/min) 及び重度 (CLcr：<30 mL/min，透析なし) の腎機能障害患者のファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 1.0 倍及び約 1.2 倍，いずれも約 0.9 倍，約 1.0 倍及び約 1.2 倍であった。いずれも腎機能障害によるファビピラビルの薬物動態への影響がないと判断される範囲内であり，ファビピラビルの薬物動態に腎機能障害の影響はみられなかった。また， M1 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 1.1 倍及び約 1.2 倍，約 1.6 倍及び約 2.2 倍，約 2.5 倍及び約 6.5 倍であった。

1.3　承認から再審査申請に至るまでの経緯

アビガン錠 200 mg 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。)」を効能・効果として，2014 年 3 月 24 日に製造販売承認された。

1.3.1　承認事項の一部変更，剤形追加の経緯

2020 年 4 月から非重篤な肺炎を有する SARS-CoV-2 感染症患者を対象に COVID-19 アダプティブ試験 (JP324 試験) を開始し，アビガン錠 200 mg を投与することで症状の改善を早めることを，統計学的有意差をもって確認できたこと，安全性上の新たな懸念は認められなかったことから，2020 年 10 月 16 日に SARS-CoV-2 感染症に係る効能・効果などを追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行ったが，2020 年 12 月 21 日に開催された薬事・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，2021 年 4 月から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，目標症例数 316 例とした二重盲検プラセボ対照の国内第 III 相臨床試験 (JP325 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，2022 年 3 月に 84 例で患者の組み入れを終了した。84 例で得られた解析では，有意な結果が得られていないことを確認し，今後の対応を検討する中で，本剤の SARS-CoV-2 感染症を対象とした開発を中止し，2022 年 10 月 26 日に SARS-CoV-2 感染症に係る効能・効果などを追加する製造販売承認事項の一部変更承認申請の取り下げを申請，翌 27 日に受け付けられた。

1.3.2　使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

RMP の実施状況を別紙様式 4 に示す。また，再審査期間中の RMP 及び RMP 策定以前の基本計画書の変更の経緯は表 1.3.3-1 及び表 1.3.3-2 の通りである。

表 1.3.3-1 RMP の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2018 年 3 月	—	—	新規作成
2018 年 10 月	—	—	住所及び製造販売業者名を変更
	安全性検討事項	重要な特定されたリスク「催奇形性」	追加のリスク最小化活動「医療従事者向け資材」の名称を変更
		重要な潜在的リスク「精神神経症状 (意識障害，異常行動，譫妄，幻覚，妄想，痙攣等)」	記載内容を変更
	追加のリスク最小化活動	「医療従事者向け資材の作成，改訂，配布」及び「患者向け資材の作成，改訂，配布」	医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布」及び「患者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布」に変更
		「医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布」	「アビガン錠を投与する際の事前チェックシート」の説明文を「本剤投与時のチェックシート」に変更
		—	「医療従事者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布」及び「患者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布」を追記
	医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査･試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	—	実施状況を変更
		「医療従事者向け資材の作成，改訂，配布」及び「患者向け資材の作成，改訂，配布」	医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布」及び「患者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布」に変更
		—	「医療従事者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布」及び「患者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布」を追記
	医薬品リスク管理計画のための組織体制	責任者，安全管理業務のための組織体制及び製造販売後調査等業務のための組織体制	変更

表 1.3.3-1 RMP の変更の経緯（続き）

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2019 年 4 月	—	—	「使用成績調査」から「一般使用成績調査」への名称変更に伴う記載整備
	追加の医薬品安全性監視活動	一般使用成績調査	調査票の臨床経過欄に「呼吸管理」,「重症化の観察項目」を新設，及び「バイタルサイン」に観察項目を追加したことに伴う改訂
	リスク最小化計画の一覧	—	実施状況を変更
	医薬品リスク管理計画のための組織体制	安全管理業務のための組織体制	変更
2019 年 11 月 (軽微変更)	医薬品リスク管理計画のための組織体制	責任者及び製造販売後調査等業務のための組織体制	変更
	追加の医薬品安全性監視活動	一般使用成績調査の実施計画書及び実施要綱	「調査を予定する診療科別の施設数」,「調査実施のための組織体制(責任者)」,「調査に係る業務の一部を受託した者の氏名，住所」,「引用文献」及び「最新資料の入手先」を変更
2021 年 9 月 (軽微変更)	医薬品リスク管理計画のための組織体制	安全管理業務のための組織体制及び製造販売後調査等業務のための組織体制	変更
	追加の医薬品安全性監視活動	一般使用成績調査の実施計画書及び実施要綱	「調査を予定する診療科別の施設数」,「調査に係る業務の一部を受託した者の氏名」及び「最新資料の入手先」を変更
2022 年 2 月	追加の医薬品安全性監視活動，医薬品安全性監視計画の一覧及び有効性に関する調査･試験の計画の一覧	一般使用成績調査	「調査期間」を変更
	医薬品リスク管理計画のための組織体制	安全管理業務のための組織体制及び製造販売後調査等業務のための組織体制	変更

表 1.3.3-2 製造販売後調査等基本計画書の変更の経緯

変更年月	変更の概要
2014 年 5 月	新規作成
2014 年 5 月 (軽微変更)	「製造販売後臨床試験実施計画書及び実施計画書に添付する資料」の「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− (T705aJP119)」の症例報告書の誤記修正及びレイアウト変更
2014 年 7 月 (軽微変更)	「製造販売後臨床試験実施計画書及び実施計画書に添付する資料」の「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− (T705aJP119)」の実施計画書_別紙 1
2015 年 3 月 (軽微変更)	「製造販売後調査等基本計画書」の「組織体制」
2015 年 6 月 (軽微変更)	「製造販売後調査等基本計画書」の「組織体制」
2015 年 12 月 (軽微変更)	「製造販売後調査等基本計画書」の「組織体制」
2016 年 4 月 (軽微変更)	「製造販売後調査等基本計画書」の「組織体制」
2017 年 3 月	「製造販売後調査等基本計画書」の「組織体制」
	2017 年 3 月 3 日付 薬生薬審発 0303 第 5 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「ファビピラビル製剤の承認条件変更に当たっての留意事項について」による，承認条件変更に伴う記載内容の変更
	2014 年 5 月 9 日に提出した製造販売後調査等基本計画書から，本変更届までの間に発生した軽微な変更

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関して実施した調査を別紙様式 5 に示す。また, 実施した製造販売後臨床試験 (RMP の策定が新規に付与された 2017 年 3 月の承認条件変更時以前に実施) を別紙様式 7 に示す。なお，製造販売後データベース調査は実施していないため別紙様式 6 は作成していない。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4　国内における使用状況

(1)　出荷数量の推移

再審査期間中の国内使用分の本剤の出荷数量について，安全性定期報告書の報告回数ごとの推移を表 1.3.4 に示す。

再審査期間中の出荷数量は，厚生労働大臣の要請を受け，国内で備蓄用に製造販売が行われた数量である。

表 1.3.4 出荷数量の推移

報告回数	調査単位期間	出荷数量(百万錠)
第 1 回	2014 年 3 月 24 日～2014 年 9 月 23 日	[redacted]
第 2 回	2014 年 9 月 24 日～2015 年 3 月 23 日	
第 3 回	2015 年 3 月 24 日～2015 年 9 月 23 日	
第 4 回	2015 年 9 月 24 日～2016 年 3 月 23 日	
第 5 回	2016 年 3 月 24 日～2017 年 3 月 23 日	
第 6 回	2017 年 3 月 24 日～2018 年 3 月 23 日	
第 7 回	2018 年 3 月 24 日～2019 年 3 月 23 日	
第 8 回	2019 年 3 月 24 日～2020 年 3 月 23 日	
第 9 回	2020 年 3 月 24 日～2021 年 3 月 23 日	
第 10 回	2021 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日	
合計		

また，適応外使用として，国内の SARS-CoV-2 感染症対策に伴う備蓄用に合計[redacted]錠を出荷した。

(2)　推定使用患者数

再審査期間中に新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の発生はなく，適応症に対する本剤の使用実績はない。

1.3.5　外国における承認，販売状況

2022 年 3 月 23 日時点での本剤の外国における承認，販売状況を表 1.3.5 に示す。タイ及びマレーシアで新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症，メキシコで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 感染症に対する承認，その他 1 ヵ国 (アラブ首長国連邦) で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 EUA，3 ヵ国 (インド，インドネシア，ギリシャ) で SARS-CoV-2 感染症に対する EUA を取得している。なお，2020 年 6 月 30 日付でインド製薬企業である Dr. Reddy’s Laboratories Ltd.及び Global Response Aid とライセンス契約を締結し，中国及びロシアを除く海外での製造権・開発権・販売権を付与している。

再審査申請した 2022 年 6 月 17 日以降，ウクライナで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を 2022 年 7 月 29 日付で取得している。

表 1.3.5 外国における承認，販売状況

承認国名	効能・効果	用法・用量	承認年月日	販売年月日
タイ	Novel or re-emerging influenza virus infections (limited to cases in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective)	The usual dosage of favipiravir for adults is 1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days. The total administration period should be 5 days	2020 年 10 月 5 日	2020 年 12 月 21 日
マレーシア	Treatment of novel or re-emerging pandemic influenza virus infections (limited to cases in which other influenza antiviral drugs are ineffective or not sufficiently effective)	The usual dosage of favipiravir for adults is 1800 mg orally twice daily for 1 day followed by 800 mg orally twice daily for 4 days. The total administration period should be 5 days.	2020 年 11 月 10 日	—
メキシコ	SARS-CoV-2 virus (COVID-19)	1800 mg (9 × 200 mg tablets) BID Day 1, 800 mg (4 × 200 mg tablets) BID Days 2-14 (maximum).	2021 年 9 月 10 日	不明
	New or re-emerging influenza	The usual dosage of favipiravir for adults is 1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days. The total administration period should be 5 days.		

1.4　安全性に関する検討

再審査期間中，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本剤の投与症例はなかった。

適応外使用ではあるが，国内で健康成人男性を対象とした製造販売後臨床試験，SFTS 患者に対する医師主導臨床研究，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実施され，副作用情報を入手した。また，提携先企業及び文献・学会情報などから海外での副作用情報を入手したため，これらの副作用について，以下に記載する。なお，国内及び海外での投与症例には，新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症で承認されている用法・用量を超えて投与された症例が含まれる。

1.4.1　副作用・感染症発現状況

再審査期間中に収集した国内の副作用・感染症の発現状況を以下に示す。有害事象・副作用の用語は MedDRA/J (Ver. 24.1) の PT で表記した。

1.4.1.1　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に示す。再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用は，134 例 176 件 (重篤 20 例 26 件，非重篤 114 例 150 件) であった。

1.4.1.2　副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示す。なお，本剤に係る副作用・感染症症例の PMDA への報告は，電子的に行っているため，別紙様式 11 は作成していない。

再審査期間中に収集した「医薬品医療機器等法施行規則第 228 条の 20」に基づき PMDA に報告した副作用は 28 例 34 件，PMDA により詳細調査が行われたため PMDA への報告を不要とした副作用は 21 例 32 件であった。

1.4.1.3　医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用

本剤の RMP の安全性検討事項は，重要な特定されたリスクが「催奇形性」，重要な潜在的リスクが「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，皮膚粘膜眼症候群」,「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」である。以下に再審査期間中に収集した安全性検討事項に該当する副作用を示す。

1.4.1.3.1　重要な特定されたリスク

(1)　催奇形性

再審査期間中に，本剤投与時に妊娠していたことが投与後に判明した症例が 1 例報告されたが，催奇形性に関連する副作用の報告はなかった。妊婦への投与は「1.4.5.3 妊婦」に記載する。

1.4.1.3.2　重要な潜在的リスク

(1) 血中尿酸増加による痛風発作

血中尿酸増加に関連する副作用の定義は，PT が「血中尿酸増加」,「痛風」,「痛風性関節炎」,「痛風結節」,「高尿酸血症」,「尿酸腎症」及び「血中尿酸異常」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した血中尿酸増加に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-1 に示す。副作用は 448 例 451 件 (重篤 16 例 16 件，非重篤 432 例 435 件) であった。

このうち，痛風発作 (痛風，痛風性関節炎) の発現に至った症例は 9 例 9 件 (重篤 1 例 1 件，非重篤 8 例 8 件) であった。重篤症例の 1 例 (痛風) は，合併症である内服加療中の高尿酸血症の影響が考えられることから，企業は本剤との関連性を低いと判断した。非重篤症例のうち 4 例 4 件は，本剤投与前後の血中尿酸値の推移から，企業は本剤との関連性を高いと判断した。いずれの症例も合併症に高尿酸血症などを有していた。

表 1.4.1.3-1 血中尿酸増加に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	448	451	16	16	432	435
血中尿酸増加	207	207	13	13	194	194
痛風	8	8	1	1	7	7
痛風性関節炎	1	1	0	0	1	1
高尿酸血症	234	234	2	2	232	232
血中尿酸異常	1	1	0	0	1	1

(2) ショック，アナフィラキシー

ショック，アナフィラキシーに関連する副作用の定義は，SMQ が「アナフィラキシー反応」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集したショック，アナフィラキシーに関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-2 に示す。副作用は 56 例 63 件 (重篤 3 例 3 件，非重篤 53 例 60 件) で，ショック又はアナフィラキシーと診断された症例はなかった。重篤な副作用は，原疾患や併用薬の影響が考えられることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.3-2 ショック，アナフィラキシーに関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	56	63	3	3	53	60
血圧低下	1	1	0	0	1	1
咳嗽	1	1	0	0	1	1
呼吸困難	2	2	0	0	2	2
紅斑	8	8	0	0	8	8
そう痒症	6	6	0	0	6	6
発疹	33	34	3	3	30	31
紅斑性皮疹	2	2	0	0	2	2
そう痒性皮疹	1	1	0	0	1	1
蕁麻疹	6	7	0	0	6	7
眼そう痒症	1	1	0	0	1	1

(3) 肺炎

肺炎に関連する副作用の定義は，SMQ が「感染性肺炎」,「間質性肺疾患」及び「好酸球性肺炎」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した肺炎に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-3 に示す。副作用は 4 例 4 件 (好酸球数増加，好酸球増加症，低酸素症及び肺炎が各 1 例 1 件) で，いずれも非重篤であった。

表 1.4.1.3-3 肺炎に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	4	4	0	0	4	4
好酸球数増加	1	1	0	0	1	1
好酸球増加症	1	1	0	0	1	1
低酸素症	1	1	0	0	1	1
肺炎	1	1	0	0	1	1

(4) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸

劇症肝炎，肝機能障害，黄疸に関連する副作用の定義は，SMQ が「肝障害」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した劇症肝炎，肝機能障害，黄疸に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-4 に示す。副作用は 250 例 305 件 (重篤 19 例 23 件，非重篤 232 例 282 件) であった。重篤な副作用は，原疾患，合併症及び併用薬などの影響が考えられること又は詳細不明であることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.3-4 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	250	305	19	23	232	282
急性肝不全	1	1	1	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	1	0	0	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43	43	1	1	42	42
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35	35	1	1	34	34
抱合ビリルビン増加	1	1	0	0	1	1
血中ビリルビン増加	2	2	0	0	2	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	1	0	0	1	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	9	1	1	8	8
肝性脳症	1	1	1	1	0	0
肝不全	1	1	1	1	0	0
肝機能異常	93	93	6	6	87	87
肝細胞損傷	1	1	0	0	1	1
高ビリルビン血症	3	3	1	1	2	2
国際標準比増加	2	2	0	0	2	2
黄疸	1	1	1	1	0	0
肝障害	49	49	4	4	45	45
肝機能検査異常	1	1	0	0	1	1
トランスアミナーゼ上昇	3	3	0	0	3	3
血中アルカリホスファターゼ増加	5	5	0	0	5	5
肝酵素上昇	28	31	3	3	26	28
肝酵素異常	2	2	0	0	2	2

表 1.4.1.3-4 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸に関連する副作用の発現状況（続き）

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
薬物性肝障害	6	6	2	2	4	4
肝機能検査値上昇	12	12	0	0	12	12

(5) 中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群

中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群に関連する副作用の定義は HLGT が「表皮および皮膚異常」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-5 に示す。副作用は 75 例 80 件 (重篤 5 例 5 件，非重篤 70 例 75 件) で，中毒性表皮壊死融解症又は皮膚粘膜眼症候群と診断された症例はなかった。重篤な副作用は，原疾患や併用薬の影響が考えられることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.3-5 中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	75	80	5	5	70	75
薬疹	21	21	1	1	20	20
湿疹	2	2	0	0	2	2
紅斑	8	8	0	0	8	8
多形紅斑	3	3	0	0	3	3
そう痒症	6	6	0	0	6	6
発疹	33	34	3	3	30	31
紅斑性皮疹	2	2	0	0	2	2
斑状丘疹状皮疹	2	2	0	0	2	2
そう痒性皮疹	1	1	0	0	1	1
中毒性皮疹	1	1	1	1	0	0

(6) 急性腎障害

急性腎障害に関連する副作用の定義は，SMQ が「急性腎不全」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した急性腎障害に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-6 に示す。副作用は 21 例 21 件 (重篤 5 例 5 件，非重篤 16 例 16 件) であった。重篤な副作用は，原疾患，合併症や併用薬などの影響が考えられることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.3-6 急性腎障害に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	21	21	5	5	16	16
無尿	1	1	1	1	0	0
血中クレアチニン増加	7	7	0	0	7	7
血中尿素増加	2	2	0	0	2	2
腎不全	1	1	1	1	0	0
腎機能障害	8	8	2	2	6	6
急性腎障害	2	2	1	1	1	1

(7) 白血球減少，好中球減少，血小板減少

白血球減少，好中球減少，血小板減少に関連する副作用の定義は，SMQ が「造血障害による血球減少症」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した白血球減少，好中球減少，血小板減少に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-7 に示す。副作用は 12 例 15 件 (重篤 2 例 2 件，非重篤 10 例 13 件) であった。重篤な副作用は，原疾患の影響が考えられること又は詳細不明であることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.3-7 白血球減少，好中球減少，血小板減少に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	12	15	2	2	10	13
ヘモグロビン減少	1	1	0	0	1	1
白血球減少症	1	1	0	0	1	1
好中球数減少	2	2	0	0	2	2
血小板数減少	5	5	1	1	4	4
白血球数減少	6	6	1	1	5	5

(8) 精神神経症状 (意識障害，異常行動，譫妄，幻覚，妄想，痙攣等)

精神神経症状に関連する副作用の定義は，SOC が「神経系障害」及び「精神障害」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した精神神経症状に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-8 に示す。副作用は 25 例 28 件 (重篤 5 例 5 件，非重篤 20 例 23 件) であった。重篤な副作用は，原疾患や併用薬の影響が考えられることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.3-8 精神神経症状に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	25	28	5	5	20	23
譫妄	3	3	0	0	3	3
認知症	1	1	0	0	1	1
意識レベルの低下	1	1	0	0	1	1
うつ病	1	1	0	0	1	1
注意力障害	1	1	0	0	1	1
浮動性めまい	2	2	0	0	2	2
錐体外路障害	1	1	0	0	1	1
頭痛	2	2	0	0	2	2
肝性脳症	1	1	1	1	0	0
不眠症	2	2	0	0	2	2
記憶障害	2	2	0	0	2	2
悪性症候群	2	2	2	2	0	0
痙攣発作	3	3	2	2	1	1
傾眠	2	2	0	0	2	2
異常行動	2	2	0	0	2	2
精神症状	1	1	0	0	1	1
味覚障害	1	1	0	0	1	1

(9) 出血性大腸炎

出血性大腸炎に関連する副作用の定義は，SMQ が「消化管の出血」に該当する副作用とした。

再審査期間中に収集した出血性大腸炎に関連する副作用の発現状況を表 1.4.1.3-9 に示す。副作用は 4 例 4 件 (重篤 2 例 2 件，非重篤 2 例 2 件) であり，重篤な副作用は，原疾患の影響が考えられることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.3-9 出血性大腸炎に関連する副作用の発現状況

PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	4	4	2	2	2	2
胃腸出血	2	2	2	2	0	0
血便排泄	1	1	0	0	1	1
便潜血陽性	1	1	0	0	1	1

1.4.1.4 死亡

再審査期間中に収集した死亡に至った副作用の発現状況を表 1.4.1.4 に示す。死亡に至った副作用は，5 例 6 件であり，胃腸出血が 2 例 2 件，肝酵素上昇が 1 例 2 件 (同一症例に胆道系酵素上昇及び肝酵素上昇が各 1 件)，腎不全及び血小板数減少が各 1 例 1 件であった。いずれの症例も報告者により死亡と本剤との関連性はないと判断された。また，死亡に至った副作用は，原疾患や併用薬の影響が考えられることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.1.4 死亡に至った副作用の発現状況

SOC，HLGT，PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	5	6	5	5	1	1
胃腸障害	2	2	2	2	0	0
胃腸出血	2	2	2	2	0	0
腎および尿路障害	1	1	1	1	0	0
腎不全	1	1	1	1	0	0
臨床検査	2	3	2	2	1	1
血液学的検査 (血液型検査を含む)	1	1	1	1	0	0
血小板数減少	1	1	1	1	0	0
肝胆道系検査	1	2	1	1	1	1
肝酵素上昇	1	2	1	1	1	1

HLGT : SOC が臨床検査の場合に記載した

1.4.1.5 重篤な副作用 (死亡を除く)

再審査期間中に収集した死亡に至った副作用を除く重篤な副作用の発現状況を表 1.4.1.5 に示す。死亡に至った副作用を除く重篤な副作用は 46 例 63 件であった。RMP の安全性検討事項以外の副作用は，発熱が 2 例 2 件，房室ブロック，血中トリグリセリド増加，高トリグリセリド血症，低血糖，代謝性アシドーシス，膵炎，急性膵炎，横紋筋融解症及び食欲減退が各 1 例 1 件であった。このうち 2 件以上収集した副作用は，発熱，血中トリグリセリドの異常変動に関する副作用 (血中トリグリセリド増加及び高トリグリセリド血症が各 1 例 1 件)，膵炎に関する副作用 (膵炎及び急性膵炎が各 1 例 1 件) であった。

発熱は，非重篤な副作用を含めて 27 例 27 件 (重篤 2 例 2 件，非重篤 25 例 25 件) 収集されており，企業が本剤との関連性を高いと判断した副作用は 6 例 6 件 (いずれも非重篤) であった。

血中トリグリセリドの異常変動に関する副作用は，非重篤な副作用を含めて 4 例 4 件 (重篤 2 例 2 件，非重篤 2 例 2 件) 収集されており，企業が本剤との関連性を高いと判断した副作用は 2 例 2 件 (いずれも重篤) であった。

膵炎に関する副作用は，非重篤な副作用を含めて，3 例 3 件 (重篤 2 例 2 件，非重篤 1 例 1 件) 収集されており，企業が本剤との関連性を高いと判断した副作用はなかった。

表 1.4.1.5 重篤な副作用 (死亡を除く)

SOC，HLGT，PT	例数	件数
合計	46	63
代謝および栄養障害	7	7
痛風	1	1
高トリグリセリド血症	1	1
高尿酸血症	2	2
低血糖	1	1
代謝性アシドーシス	1	1
食欲減退	1	1
神経系障害	5	5
肝性脳症	1	1
悪性症候群	2	2
痙攣発作	2	2
心臓障害	1	1
房室ブロック	1	1
胃腸障害	2	2
膵炎	1	1
急性膵炎	1	1
肝胆道系障害	15	16
急性肝不全	1	1
肝不全	1	1
肝機能異常	6	6
高ビリルビン血症	1	1
黄疸	1	1
肝障害	4	4
薬物性肝障害	2	2
皮膚および皮下組織障害	5	5
薬疹	1	1
発疹	3	3
中毒性皮疹	1	1
筋骨格系および結合組織障害	1	1
横紋筋融解症	1	1
腎および尿路障害	4	4
無尿	1	1
腎機能障害	2	2
急性腎障害	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2
発熱	2	2

表 1.4.1.5 重篤な副作用 (死亡を除く)（続き）

SOC，HLGT，PT	例数	件数
臨床検査	15	20
血液学的検査 (血液型検査を含む)	1	1
白血球数減少	1	1
肝胆道系検査	3	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1
肝酵素上昇	2	2
脂質検査	1	1
血中トリグリセリド増加	1	1
代謝，栄養学的および血液ガス検査	13	13
血中尿酸増加	13	13

HLGT : SOC が臨床検査の場合に記載した

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

再審査期間中，一般使用成績調査での本剤の投与症例はなく，追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症症例がないため，別紙様式 12 は作成していない。

1.4.2.2 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

再審査期間中に実施した製造販売後臨床試験は国内承認用法・用量試験 (JP119 試験) であり，被験者数は 10 例 (本剤 8 例，プラセボ 2 例) であった。このうち本剤投与群で副作用が 8 例 9 件 (血中尿酸増加 7 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び下痢が各 1 件) 報告された。いずれも「使用上の注意」から予測できる非重篤な副作用であった。本試験は，RMP 策定前に実施した試験のため，別紙様式 15 は作成していない。

一般使用成績調査を計画し，実施中であるが，新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が再審査期間中に発生しなかったため，一般使用成績調査からの情報入手はなかった。

以上より，新たな臨床上問題となる情報は得られていないことから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内における措置

1.4.3.1.1 緊急安全性情報，安全性速報の配布，回収，出荷停止等の措置

再審査期間中に国内で実施した緊急安全性情報，安全性速報の配布，安全性に関する回収，出荷停止等の重大な措置はなかった。

1.4.3.1.2 適応外使用での適正使用情報提供

SARS-CoV-2 感染症に対する適応外使用で本剤が納入された医療機関に対して，厚生労働省との協議のもと，再審査期間中に添付文書の改訂を伴わない適正使用情報の提供を 3 回実施した。

(1) 重篤な肝障害発現への注意喚起

アルコール性肝炎を合併する患者で本剤投与後に重篤な肝障害が発現した症例が報告された。肝機能障害患者に本剤を投与する場合は肝障害が悪化する可能性があること，また，

SARS-CoV-2 感染症に対する本剤の適応外使用で推奨されている用法･用量は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承認されている用法・用量よりも高用量かつ投与期間が長いことから慎重な投与を注意喚起するため，医療従事者向け文書「適正使用のお願い」を作成し，2020 年 4 月 30 日より情報提供を実施した。

(2) 女性患者における投与終了後の避妊期間延長

重度の肝機能障害患者では血中から本剤が消失するまでの期間が延長する可能性が明らかになったことを踏まえ，当該患者における着床不全 (妊娠不成立) に対する影響も考慮し，SARS-CoV-2 感染症に対する本剤の適応外使用 (承認用法・用量を超える 1800 mg/800 mg BID※ 最長 14 日間投与) での女性患者の避妊期間を「投与期間中及び投与終了後 14 日間」に変更することとした。これを注意喚起するため，医療従事者向け文書「女性患者における投与終了後の避妊期間延長のお知らせ」及び患者向け文書「アビガン錠を服用される女性患者さんとご家族の皆様へ」を作成し，2020 年 8 月 11 日より情報提供を実施した。なお，承認用法・用量である 1600 mg/600 mg BID※ 5 日間投与においては，女性の避妊期間 (投与期間中及び投与終了後 7 日間) の延長は不要と判断した。

※：1 日目/2 日目以降

(3) 生殖能を有する患者に投与する場合の注意事項

本剤投与時に妊娠していたことが投与後に判明した症例が報告された。本剤は動物実験で初期胚の致死及び催奇形性が確認されており，妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与の禁忌と妊娠する可能性のある女性及び男性患者への一定期間の避妊に関する注意喚起を徹底するため，医療従事者向け文書「生殖能を有する患者に投与する場合の注意事項のお知らせ」を作成し，2021 年 6 月 8 日より情報提供を実施した。

1.4.3.2 外国措置報告

再審査期間中に安全性に関する外国措置報告に該当する報告はなかったため，別紙様式 13 は作成していない。

1.4.4 安全性に関する研究報告

再審査期間中に PMDA に報告した安全性に関する研究報告を別紙様式 14 に示す。[redacted]サルにおける本剤の有効性試験において，本剤を麻酔下で投与後，剖検時の肉眼観察で本剤投与群に中等度以上の消化管障害がみられ，また媒体対照群においても軽度の消化管障害が認められた。企業は，消化管障害[redacted]及び投与の際に使用した麻酔の影響により発現した可能性が高いと判断した。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児

再審査期間中，SARS-CoV-2 感染症に対する適応外使用で，15 歳未満の小児に本剤が投与された症例が 3 例報告された。現時点で小児での有害事象の報告はされていない。

1.4.5.2　高齢者

65 歳以上を高齢者, 65 歳未満を非高齢者とし, 再審査期間中に収集した副作用の高齢者・非高齢者別の副作用発現状況を表 1.4.5.2 に示す。高齢者の副作用発現数は 290 例 402 件 (重篤 24 例 28 件，非重篤 270 例 374 件)，非高齢者は 431 例 605 件 (重篤 24 例 37 件，非重篤 409 例 568 件)，年齢不明は 79 例 89 件 (重篤 3 例 3 件，非重篤 76 例 86 件) であった。

表 1.4.5.2 高齢者・非高齢者別の副作用の発現状況

	高齢者			非高齢者			不明		
	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤
副作用発現例数	290	24	270	431	24	409	79	3	76
副作用発現件数	402	28	374	605	37	568	89	3	86

1.4.5.3　妊婦

本剤は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が，再審査期間中, SARS-CoV-2 感染症に対する適応外使用で, 本剤投与時に妊娠していたことが投与後に判明した症例が 1 例報告された。現時点で母体及び胎児での有害事象は報告されていない。本症例については, SARS-CoV-2 感染症に対する本剤の適応外使用における医療従事者向け文書「生殖能を有する患者に投与する場合の注意事項のお知らせ」を作成し，注意喚起を行った (「1.4.3.1.2 適応外使用での適正使用情報提供 (3) 生殖能を有する患者に投与する場合の注意事項」)。

1.4.5.4　肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者の定義は，合併症・既往歴に肝機能障害に関連する疾患 (SMQ が「肝障害」に該当する疾患) を有する患者とした。

再審査期間中に収集した患者背景別の副作用発現状況 (肝機能障害の有無別) を表 1.4.5.4-1, 肝機能障害を有する患者における副作用発現状況を表 1.4.5.4-2 に示す。肝機能障害を有する患者 36 例に本剤が投与され，副作用は 33 例 59 件 (重篤 4 例 5 件，非重篤 30 例 54 件) であった。このうち重篤な副作用として，血中トリグリセリド増加及び血中尿酸増加が同一症例に各 1 件，胃腸出血，肝障害，血小板数減少が各 1 例 1 件発現した。

重篤症例のうち血中トリグリセリド増加，血中尿酸増加を発現した症例は，他に要因となる経過がないことから, 企業は本剤との関連性を高いと判断した。その他の重篤症例は，原疾患や併用薬の影響が考えられることから，企業は本剤との関連性を低いと判断した。また，肝障害を発現した症例は，合併症にアルコール性肝炎を有しており，肝機能障害患者への投与に関する注意を喚起するため，適応外使用で本剤が納入された医療機関に適正使用情報を提供した。

表 1.4.5.4-1 患者背景別の副作用発現状況 (肝機能障害の有無別)

合併症・既往歴	肝機能障害あり			肝機能障害なし		
	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤
副作用発現例数	33	4	30	767	47	725
副作用発現件数	59	5	54	1037	63	974

表 1.4.5.4-2 肝機能障害を有する患者における副作用発現状況

SOC，HLGT，PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	33	59	4	5	30	54
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
リンパ節症	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	7	7	0	0	7	7
高尿酸血症	7	7	0	0	7	7
神経系障害	1	1	0	0	1	1
味覚障害	1	1	0	0	1	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	1	1
肺障害	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
胃腸出血	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	16	16	1	1	15	15
肝機能異常	7	7	0	0	7	7
肝細胞損傷	1	1	0	0	1	1
肝障害	6	6	1	1	5	5
薬物性肝障害	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	4	4	0	0	4	4
脱毛症	1	1	0	0	1	1
薬疹	2	2	0	0	2	2
発疹	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0	0	2	2
発熱	1	1	0	0	1	1
末梢腫脹	1	1	0	0	1	1
臨床検査	12	26	2	3	11	23
酵素検査 NEC	2	2	0	0	2	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	0	0	2	2
血液学的検査 (血液型検査を含む)	2	2	1	1	1	1
血小板数減少	1	1	1	1	0	0
白血球数減少	1	1	0	0	1	1
肝胆道系検査	6	13	0	0	6	13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	0	0	3	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	0	0	3	3
抱合ビリルビン増加	1	1	0	0	1	1
血中ビリルビン増加	1	1	0	0	1	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	0	0	3	3
肝酵素上昇	2	2	0	0	2	2
脂質検査	1	1	1	1	0	0
血中トリグリセリド増加	1	1	1	1	0	0
代謝，栄養学的および血液ガス検査	8	8	1	1	7	7
血中尿酸増加	8	8	1	1	7	7

HLGT : SOC が臨床検査の場合に記載した

1.4.5.5　腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者の定義は，合併症・既往歴に腎機能障害に関連する疾患 (SOC が「腎および尿路障害」又は HLGT が「腎尿路系検査および尿検査」に該当する疾患) を有する患者とした。

再審査期間中に収集した患者背景別の副作用発現状況 (腎機能障害の有無別) を表 1.4.5.5-1，腎機能障害を有する患者における副作用発現状況を表 1.4.5.5-2 に示す。腎機能障害を有する患者 27 例に本剤が投与され，副作用は 24 例 38 件 (重篤 7 例 8 件，非重篤 18 例 30 件) であった。このうち重篤な副作用として，胃腸出血が 2 例 2 件，代謝性アシドーシス及び腎機能障害が同一症例に各 1 件，低血糖，腎機能障害，血小板数減少及び肝酵素上昇が各 1 例 1 件発現した。腎機能障害を有する患者に発現した重篤な副作用は，原疾患，合併症及び併用薬などの影響が考えられることから，いずれも企業は本剤との関連性を低いと判断した。

表 1.4.5.5-1 患者背景別の副作用発現状況 (腎機能障害の有無別)

合併症・既往歴	腎機能障害あり			腎機能障害なし		
	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤
副作用発現件数	24	7	18	776	44	737
副作用発現例数	38	8	30	1058	60	998

表 1.4.5.5-2 腎機能障害を有する患者における副作用発現状況

SOC，HLGT，PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	24	38	7	8	18	30
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
白血球減少症	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	9	9	2	2	7	7
高尿酸血症	6	6	0	0	6	6
低血糖	1	1	1	1	0	0
代謝性アシドーシス	1	1	1	1	0	0
食欲減退	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	4	5	2	2	2	3
胃腸出血	2	2	2	2	0	0
悪心	1	1	0	0	1	1
嘔吐	2	2	0	0	2	2
肝胆道系障害	2	2	0	0	2	2
肝機能異常	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1
多形紅斑	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	2	2	2	2	0	0
腎機能障害	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0	0	1	1
発熱	1	1	0	0	1	1

表 1.4.5.5-2 腎機能障害を有する患者における副作用発現状況（続き）

SOC，HLGT，PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
臨床検査	10	17	2	2	9	15
酵素検査 NEC	2	2	0	0	2	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	0	0	2	2
消化管検査	1	1	0	0	1	1
便潜血陽性	1	1	0	0	1	1
血液学的検査 (血液型検査を含む)	2	2	1	1	1	1
ヘモグロビン減少	1	1	0	0	1	1
血小板数減少	1	1	1	1	0	0
肝胆道系検査	3	6	1	1	3	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	0	0	2	2
肝酵素上昇	1	2	1	1	1	1
代謝，栄養学的および血液ガス検査	2	2	0	0	2	2
血中尿酸増加	2	2	0	0	2	2
腎尿路系検査および尿検査	3	3	0	0	3	3
血中クレアチニン増加	1	1	0	0	1	1
血中尿素増加	2	2	0	0	2	2
水分，電解質および無機質検査	1	1	0	0	1	1
血中カリウム増加	1	1	0	0	1	1

HLGT : SOC が臨床検査の場合に記載した

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動の実施結果を表 1.4.6 に示す。

表 1.4.6 追加のリスク最小化活動の実施結果

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布 ・「アビガン錠を投与する際の事前チェックシート」	第 6 回安全性定期報告書提出時 (2018 年 5 月)	当該調査単位期間中に RMP を作成したことに伴い，PMDA 安全第二部との協議により，承認時にリスク管理対策資材として個装箱に封入する仕様としていたチェックシートを追加のリスク最小化活動に設定し，2018 年 2 月に改訂を行った。次回の製造販売分以降，改訂資材を封入することとした。
	再審査申請時 (2022 年 6 月)	第 6 回安全性定期報告書提出後，再審査申請時までに新たな問題はみられず，改訂は行っていない。
医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布 ・「アビガン錠服用に関する同意書」	第 6 回安全性定期報告書提出時 (2018 年 5 月)	当該調査単位期間中に RMP を作成したことに伴い，PMDA 安全第二部との協議により，承認時にリスク管理対策資材としていた患者同意文書を追加のリスク最小化活動に設定し，2018 年 3 月に改訂を行い，2018 年 3 月 26 日より一般使用成績調査の実施医療機関に対して情報提供を開始した。
	再審査申請時 (2022 年 6 月)	第 6 回安全性定期報告書提出後，再審査申請時までに新たな問題はみられず，改訂は行っていない。

表 1.4.6 追加のリスク最小化活動の実施結果（続き）

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布 ・「アビガン錠の催奇形性の可能性について」 ・「アビガン錠の服薬指導にあたって」	第 6 回安全性定期報告書提出時 (2018 年 5 月)	当該調査単位期間中に RMP を作成したことに伴い，PMDA 安全第二部との協議により，承認時にリスク管理対策資材としていた非臨床試験での催奇形性説明資材及び医療従事者向け指導箋を追加のリスク最小化活動に設定し，2018 年 3 月に改訂を行い，2018 年 3 月 26 日より一般使用成績調査の実施医療機関に対して情報提供を開始した。
	第 7 回安全性定期報告書提出時 (2019 年 5 月)	2018 年 10 月 1 日付で富山化学工業株式会社から富士フイルム富山化学株式会社に承継したことに伴い，社名部分を改訂した。
	再審査申請時 (2022 年 6 月)	第 7 回安全性定期報告書提出後，再審査申請時までに新たな問題はみられず，改訂は行っていない。
医療従事者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布 「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)」	第 7 回安全性定期報告書提出時 (2019 年 5 月)	2018 年 8 月 21 日付 薬生安発 0821 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知「抗インフルエンザウイルス薬の「使用上の注意」の改訂について」により，本資材の作成が指示されたことから，新規に作成した。2019 年 4 月より一般使用成績調査の実施医療機関に対して情報提供を開始した。
	再審査申請時 (2022 年 6 月)	第 7 回安全性定期報告書提出後，再審査申請時までに新たな問題はみられず，改訂は行っていない。
患者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布 ・「アビガン錠を服用される患者さんへ」	第 6 回安全性定期報告書提出時 (2018 年 5 月)	当該調査単位期間中に RMP を作成したことに伴い，PMDA 安全第二部との協議により，承認時にリスク管理対策資材としていた患者向け指導箋を追加のリスク最小化活動に設定し，2018 年 3 月に改訂を行い，2018 年 3 月 26 日より一般使用成績調査の実施医療機関に対して情報提供を開始した。
	再審査申請時 (2022 年 6 月)	第 6 回安全性定期報告書提出後，再審査申請時までに新たな問題はみられず，改訂は行っていない。
患者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布 ・「インフルエンザの患者さん・ご家族・周囲の方々へ」	第 7 回安全性定期報告書提出時 (2019 年 5 月)	2018 年 8 月 21 日付 薬生安発 0821 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知「抗インフルエンザウイルス薬の「使用上の注意」の改訂について」により，本資材の作成が指示されたことから，新規に作成した。2019 年 4 月より一般使用成績調査の実施医療機関に対して情報提供を開始した。
	再審査申請時 (2022 年 6 月)	第 7 回安全性定期報告書提出後，再審査申請時までに新たな問題はみられず，改訂は行っていない。

1.4.7　その他の安全性に関する事項

1.4.7.1　承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項への対応

承認時の承認条件としては求められていないが，承認審査の過程で肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する海外で予定していた薬物動態試験の速やかな実施を指摘されたため，以下の試験をそれぞれ実施し，その結果から安全確保措置の要否を検討した。

(1) 肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験) [29)]

本試験結果は,「1.2.4.5 承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項 (1) 肝機能障害患者における薬物動態を検討した臨床試験」に記載した。本試験結果より，肝機能障害はファビピラビルの薬物動態に影響を及ぼすと判断し，2017 年 11 月に添付文書の「重要な基本的注意」の項に肝機能障害患者での薬物動態試験結果を追記した。

(2) 腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) [30)]

本試験結果は,「1.2.4.5 承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項 (2) 腎機能障害患者における薬物動態を検討した臨床試験」に記載した。本試験結果より，腎機能障害によるファビピラビルの薬物動態に及ぼす影響はみられず，腎機能障害の程度によるファビピラビルの用量調節は必要ないと判断した。

1.4.7.2　外国症例における副作用・感染症発現状況

再審査期間中に提携先企業，文献・学会情報などから入手した外国での副作用発現状況を表 1.4.7.2 に示す。なお，承認時に実施中の外国臨床試験 [比較試験 (US316 試験，US317 試験)] での試験ごとの安全性の結果は,「1.2.4.3 承認条件の一部変更の根拠となった試験」に記載した。

再審査期間中に外国症例における副作用を 54 例 81 件 (重篤 13 例 15 件，非重篤 41 例 66 件) 収集した [比較試験 (US316 試験，US317 試験)を除く]。

妊婦に対して本剤が投与された症例が 32 例報告された。このうち 26 例は出産しており，出生児に有害事象の発現はなく，催奇形性に関する情報はなかった。その他の 5 例は妊娠中絶を選択し，1 例は妊娠を継続した。

表 1.4.7.2 外国での副作用発現状況

SOC，HLGT，PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	54	81	13	15	41	66
感染症および寄生虫症	1	1	1	1	0	0
誤嚥性肺炎	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
好中球減少症	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	6	6	2	2	4	4
糖尿病性ケトアシドーシス	2	2	2	2	0	0
高尿酸血症	2	2	0	0	2	2
低カルシウム血症	1	1	0	0	1	1
食欲減退	1	1	0	0	1	1
精神障害	1	1	1	1	0	0
急性精神病	1	1	1	1	0	0
神経系障害	3	3	1	1	2	2
頭痛	3	3	1	1	2	2

表 1.4.7.2 外国での副作用発現状況（続き）

SOC，HLGT，PT	合計		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
眼障害	4	6	0	0	4	6
眼の障害	1	1	0	0	1	1
眼痛	1	1	0	0	1	1
霧視	1	1	0	0	1	1
眼の変色	3	3	0	0	3	3
心臓障害	2	2	1	1	1	1
心房細動	1	1	0	0	1	1
心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	1	1	1	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	5	8	0	0	5	8
上腹部痛	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
悪心	5	5	0	0	5	5
嘔吐	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	3	3	2	2	1	1
肝炎	1	1	0	0	1	1
薬物性肝障害	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	14	15	1	1	13	14
毛髪変色	1	1	0	0	1	1
爪変色	7	7	0	0	7	7
爪の障害	1	1	0	0	1	1
発疹	1	1	0	0	1	1
斑状丘疹状皮疹	2	2	0	0	2	2
蕁麻疹	1	1	0	0	1	1
急性汎発性発疹性膿疱症	2	2	1	1	1	1
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0	0	2	2
痛風性関節炎	1	1	0	0	1	1
筋肉痛	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	1	1	1	1	0	0
腎不全	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0	0	1	1
疲労	1	1	0	0	1	1
臨床検査	24	30	3	4	21	26
心血管系検査 (酵素検査を除く)	3	3	0	0	3	3
心電図 QT 延長	3	3	0	0	3	3
酵素検査 NEC	1	1	0	0	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0	0	1	1
血液学的検査 (血液型検査を含む)	1	1	0	0	1	1
リンパ球数減少	1	1	0	0	1	1
肝胆道系検査	10	14	3	4	7	10
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	1	1	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1	1	2	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1	1	2	2
トランスアミナーゼ上昇	4	5	0	0	4	5
肝酵素上昇	2	2	1	1	1	1
代謝，栄養学的および血液ガス検査	1	1	0	0	1	1
血中尿酸減少	1	1	0	0	1	1
身体的診察および器官系の状態に関する事項	10	10	0	0	10	10
皮膚科検査異常	10	10	0	0	10	10

HLGT : SOC が臨床検査の場合に記載した

1.4.7.3　PBRER [31)]

当社が MAH であるマレーシアの規制対応のため，国際誕生日を起算日として，直近で第 3 回 PBRER (2021 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日) を作成し，マレーシア当局に提出している。

本剤のベネフィット・リスク評価に影響を及ぼす重要な情報は認められなかった。

1.4.8　安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

国内で新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の発生はなく，本剤の投与症例はない。したがって，承認用法及び用量における本剤の安全性検討事項に関する考察には至っていない。そのため，適応外使用の症例の情報について，以下に考察した。

1.4.8.1　安全性検討事項に関する考察

催奇形性は，安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」としており，承認時より添付文書の「警告」,「禁忌」及び「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に記載し，リスク最小化活動として注意喚起を行っている。再審査期間中，本剤投与時に妊娠していたことが投与後に判明した症例が 1 例報告されたことにより，妊婦等への投与に関する注意喚起を徹底するため，本剤が納入された医療機関に適正使用情報を提供した (「1.4.3.1.2 適応外使用での適正使用情報提供 (3) 生殖能を有する患者に投与する場合の注意事項」)。また，催奇形性に関する副作用の報告はなかった。添付文書への記載及び適正使用情報を提供していることから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

血中尿酸増加による痛風発作は，臨床試験で本剤による血中尿酸増加がみられたことから，安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」としており，承認時より添付文書の「その他の副作用」の項に「血中尿酸増加」,「慎重投与」の項に「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，症状が悪化するおそれがある〕」を記載し，リスク最小化活動として注意喚起を行っている。再審査期間中，痛風発作の発現に至った症例が 9 例 9 件収集され，そのうち本剤との関連性が高い副作用は 4 例 4 件であった。また，合併症に高尿酸血症などを有する患者で痛風発作などの症状を伴う副作用が収集された。したがって，再審査期間中に収集した情報に基づき，新たな安全確保措置 (添付文書の改訂及び医薬品リスク管理計画の変更) の実施が必要であると判断した。

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，皮膚粘膜眼症候群，急性腎障害，白血球減少，好中球減少，血小板減少，精神神経症状及び出血性大腸炎は，いずれも本剤の臨床試験では本剤との関連性が高い重篤な副作用はみられていないが，他の抗インフルエンザウイルス薬で報告されていることからその発生を懸念して，安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」としており，承認時より添付文書に記載し，注意喚起を行っている。再審査期間中，重篤な副作用が報告されたが，いずれも原疾患，合併症及び併用薬などの影響が考えられ，本剤との関連性が高い副作用はないことから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

1.4.8.2　その他の安全性に関する考察

死亡に至った副作用として，胃腸出血，腎不全，肝酵素上昇及び血小板数減少が報告された。いずれの副作用も，原疾患や併用薬の影響が考えられ，本剤との関連性が高い副作用は収集していないため，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

死亡に至った副作用を除く重篤な副作用のうち，安全性検討事項以外の副作用で 2 件以上収集した副作用は，発熱，血中トリグリセリドの異常変動に関する副作用，膵炎に関する副作用であった。発熱は，非重篤な副作用を含めて本剤との関連性が高い副作用が 6 例 6 件収集され，添付文書に記載がないことから，新たな安全確保措置 (添付文書の改訂) の実施が必要であると考えた。血中トリグリセリドの異常変動に関する副作用は，承認時より添付文書の「その他の副作用」の項に血中トリグリセリド増加を記載し注意喚起を行っており，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。膵炎に関する副作用は，添付文書に記載がないが，再審査期間中に収集した情報では，本剤との関連性が高い副作用はないことから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

特定の背景を有する患者について，小児は承認時より添付文書の「小児等への投与」の項に「小児等に対する投与経験はない」を記載し，注意喚起を行っている。また，再審査期間中に小児への投与に関する新たな臨床上問題となる情報は得られていないことから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

高齢者は，承認時より添付文書の「高齢者への投与」の項に「一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること」を記載し，注意喚起を行っている。また，再審査期間中に高齢者への投与に関する新たな臨床上問題となる情報は得られていないことから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

妊婦は，承認時より添付文書の「警告」,「禁忌」,「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に記載し，注意喚起を行っている。また，再審査期間中に妊婦への投与に関する新たな臨床上問題となる情報は得られていないことから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

肝機能障害を有する患者は，重篤な副作用が 4 例 5 件報告され，このうち本剤との関連性が高い副作用が 1 例 2 件であった。肝機能障害を有する患者への投与については，肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験) において，肝機能障害患者で本剤の血漿中濃度の上昇が認められたことから，2017 年 11 月に添付文書の「重要な基本的注意」項に肝機能障害患者での薬物動態試験結果を追記し，注意喚起している (「1.4.7.1 承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項への対応 (1) 肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験)」)。また，合併症にアルコール性肺炎を有する患者で重篤な肝障害が発現したことから，肝機能障害を有する患者への投与について注意を喚起するため，適応外使用で本剤が納入された医療機関に適正使用情報を提供している (「1.4.3.1.2 適応外使用での適正使用情報提供 (1) 重篤な肝障害発現への注意喚起」)。再審査期間中に収集した情報では，本剤との関連性が高い副作用は少なく，添付文書の改訂及び適正使用情報の提供を行っていることから，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

腎機能障害を有する患者は，重篤な副作用が 7 例 8 件報告されたが，いずれも原疾患などの影響が考えられ，本剤との関連性が高い副作用は収集しておらず，新たな臨床上問題となる情報は得られなかった。また，腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) において，腎機能障害によるファビピラビルの薬物動態に及ぼす影響はみられず，腎機能障害の程度によるファビピラビルの用量調節は必要ないと考えた。したがって，現時点で新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

1.5　有効性に関する検討

1.5.1　有効性に関する調査・試験の実施結果

本剤は，承認用法及び用量における本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施していないため，有効性に関する検討事項を「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」と設定した。

製造販売承認された 2014 年 3 月 24 日以後に実施された有効性に関する検討事項に紐づく調査・試験は別紙様式 5 に示した一般使用成績調査 (AGN-001 調査) であるが，再審査期間内に国内で新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の発生はなく，一般使用成績調査 (AGN-001 調査) での本剤の投与症例はなかった。そのため，規制当局に対応を相談し，再審査期間終了後も 2024 年 3 月まで，引き続き本調査を実施することとした。

1.5.2　有効性に関する措置

1.5.2.1　国内における措置

再審査期間中に新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の発生はなく，適応症に対する本剤の使用実績はないため，国内で実施した有効性に関する回収，出荷停止等の重大な措置はなかった。

1.5.2.2　外国措置報告

再審査期間中に有効性に関する外国措置報告に該当する報告はなかったため，別紙様式 13 は作成していない。

1.5.3　有効性に関する研究報告

再審査期間中に有効性に関する研究報告に該当する報告はなかったため，別紙様式 14 は作成していない。

1.5.4　その他の有効性に関する事項

1.5.4.1　承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項への対応

「1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果」以外に承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項等はなかった。

1.5.5　有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

国内で新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の発生はなく，本剤の投与症例はない。また，海外においても，新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症患者への投与に関する情報の収集はない。そのため，承認用法及び用量における本剤の有効性に関する検討事項に関する考察には至っていない。再審査期間中に適応症に関連する情報の収集はなく，有効性に影響を及ぼすと考えられる重大な要因は推定されず，効能又は効果の変更，用法及び用量の変更，使用上の注意等の改訂，製造販売後調査等の実施等の対応は行っていない。

1.6　総合評価

1.6.1　用法及び用量，効能又は効果の変更の要否

国内で新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の発生はないため，承認用法及び用量，効能又は効果に関連する情報の収集はない。SFTS 患者に対して実施された医師主導臨床研究, SARS-CoV-2 感染症患者に対して実施された観察研究及び特定臨床研究より副作用情報を入手しているが，承認用法及び用量ではないため，変更の要否を検討できる情報は収集していない。よって，用法及び用量，効能又は効果の見直しは実施しない。

1.6.2　承認条件の見直しの要否

「1.2.4.4 承認条件への対応」に示している通り，承認条件 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」を遵守している。承認条件 1) については RMP を策定し，承認条件 4)，5) については安全管理手順を作成して文書による同意取得を手順に組み込んでいる等の対応済みであるが，製造販売されていないことから未実施である。承認条件 2) については一般使用成績調査 (AGN-001 調査) での本剤の投与症例はなかったため，解除に足るデータがない。よって，承認条件の見直しは要しない。

1.6.3　添付文書等記載事項の改訂の要否

[redacted]

使用上の注意の改訂案の新旧対照表を表 1.6.3 に示す。

表 1.6.3 使用上の注意の改訂案 (新旧対照表)

<table>
<tr><th>変更後＜新記載要領＞
(下線部追記)</th><th>変更前＜旧記載要領＞
(破線部削除)</th><th>変更の根拠</th></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用

<table><tr><th>種類</th><th>1%以上</th><th>0.5～1%未満</th><th>0.5%未満</th><th><u>頻度不明</u></th></tr><tr><td>代謝異常</td><td>血中尿酸増加 (4.8%)注), 血中トリグリセリド増加</td><td>尿中ブドウ糖陽性</td><td>血中カリウム減少</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>血中 CK 増加，尿中血陽性，扁桃腺ポリープ，色素沈着，味覚異常，挫傷，霧視，眼痛，回転性めまい，上室性期外収縮</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td colspan="5">(他の項　省略：現行通り)</td></tr></table>[redacted]</td><td>(3) その他の副作用<u>注1)</u>
<u>次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。</u>

<table><tr><th>種類</th><th>1%以上</th><th>0.5～1%未満</th><th>0.5%未満</th></tr><tr><td>代謝異常</td><td>血中尿酸増加 (4.79%), 血中トリグリセリド増加</td><td>尿中ブドウ糖陽性</td><td>血中カリウム減少</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>血中 CK (CPK) 増加，尿中血陽性，扁桃腺ポリープ，色素沈着，味覚異常，挫傷，霧視，眼痛，回転性めまい，上室性期外収縮</td></tr><tr><td colspan="4">(他の項　省略)</td></tr></table><u>注 1) 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された試験) で認められた副作用。</u></td><td>[redacted] 再審査期間中に本剤との関連性が明確な副作用が収集されたため。

[redacted] 再審査期間中に本剤との関連性が明確な副作用が収集されたため。</td></tr>
</table>

1.6.4　医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否

安全性検討事項の「血中尿酸増加による痛風発作」について，再審査期間中に本剤との関連性が明確な副作用が収集されたため，リスク分類を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」へ変更を行う。医薬品安全性監視活動は通常の活動及び一般使用成績調査より情報収集が可能と考えることから，更なる追加の活動は実施しない。リスク最小化活動については，通常の活動から注意喚起が可能と考えるため，更なる追加の活動は実施しない。RMP の変更案 (新旧対照表) を表 1.6.4 に示す。

対象疾患が発生しなかったことにより，本剤の RMP は継続する必要があると考える。また，本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として計画した一般使用成績調査での本剤の投与症例はなかったため，再審査期間後も RMP の下で継続して実施する。

表 1.6.4 RMP の変更案 (新旧対照表)

変更後 (下線部追記)	変更前 (破線部削除)	変更の根拠
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	再審査期間中に血中尿酸増加に関連する副作用を 448 例 451 件収集し，そのうち痛風発作などの症状を伴う副作用が 9 例 9 件 (重篤 1 例 1 件，非重篤 8 例 8 件) 収集されたため。
重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験で，いずれも非重篤な副作用として血中尿酸増加 (4.59%，23/501 例) 及び高尿酸血症 (0.20%，1/501 例)，製造販売後臨床試験で，非重篤な副作用として血中尿酸増加 (87.5%，7/8 例) が報告されている。また，海外第 III 相臨床試験では，本剤投与群はプラセボ群と比較して 5 日目の尿酸平均値に上昇が認められた。本剤による血中尿酸値の上昇は，本剤及び代謝物である M1 が OAT1 及び OAT3 を阻害することによる尿酸の尿細管分泌制御，及び M1 の URAT1 を介しての尿酸再吸収亢進が起こり，尿酸排出が低下することによるものと考えられている。臨床試験及び製造販売後臨床試験で血中尿酸増加に伴う痛風発作の報告はなく，発現した血中尿酸増加は全て一過性のものであったが，他の副作用と比べて血中尿酸増加の副作用発現率は高[redacted]	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験で，いずれも非重篤な副作用として血中尿酸増加 (4.59%，23/501 例) 及び高尿酸血症 (0.20%，1/501 例)，製造販売後臨床試験で，非重篤な副作用として血中尿酸増加 (87.5%，7/8 例) が報告されている。また，海外第 III 相臨床試験では，本剤投与群はプラセボ群と比較して 5 日目の尿酸平均値に上昇が認められた。本剤による血中尿酸値の上昇は，本剤及び代謝物である M1 が OAT1 及び OAT3 を阻害することによる尿酸の尿細管分泌制御，及び M1 の URAT1 を介しての尿酸再吸収亢進が起こり，尿酸排出が低下することによるものと考えられている。臨床試験及び製造販売後臨床試験で血中尿酸増加に伴う痛風発作の報告はなく，発現した血中尿酸増加は全て一過性のものであったが，他の副作用と比べて血中尿酸増加の副作用発現率は高く，本剤には血中尿酸増加による痛風発作発現に至る懸念があることから設定した。	

1.7　引用文献の一覧

1) Furuta Y, et al. Antimicrob Agents Chemother 49, 981 (2005)
2) 高橋 和美 ほか. 医学と薬学 66, 429 (2011)
3) 社内資料 (抗ウイルス活性と交差耐性)
4) Takashita E, et al. Antiviral Res 132, 170 (2016)
5) 社内資料 (治療効果・マウス)
6) Itoh Y, et al. Nature 460, 1021 (2009)
7) Watanabe T, et al. Nature 501, 551 (2013)
8) 社内資料 (高病原性鳥インフルエンザ・サル)
9) 社内資料 (体内動態・動物)
10) 社内資料 (代謝)
11) 社内資料 (臨床第 I 相試験：単回投与試験 JP101 試験)
12) 社内資料 (臨床第 III 相試験：患者薬物動態試験 JP313 試験)
13) 社内資料 (臨床第 I 相試験：高用量反復投与試験 JP111 試験)
14) 社内資料 (臨床第 I 相試験：反復投与試験 JP103 試験)
15) 社内資料 (臨床第 I 相試験：追加反復投与試験 JP106 試験)
16) 社内資料 (臨床第 I 相試験：高齢者反復投与試験 JP107 試験)
17) 社内資料 (臨床第 I 相試験：精液移行性試験 US107 試験)
18) 社内資料 (薬物相互作用)
19) 社内資料 (臨床第 I 相試験：レパグリニド併用試験 US111 試験)
20) 社内資料 (臨床第 I 相試験：テオフィリン併用試験 JP108 試験)
21) 社内資料 (臨床第 I 相試験：ピラジナミド併用試験 JP117 試験)
22) 木村弘章ほか. 日本臨牀 61 (増刊号 1), 119 (2003)
23) 社内資料 (臨床第 II 相試験：用量反応性試験 JP205 試験)
24) 社内資料 (国際共同第 III 相試験：比較試験 312 試験)
25) 社内資料 (海外第 I/II 相試験：用量設定試験 US213 試験)
26) 社内資料 (臨床第 IV 相試験：承認用法・用量試験 JP119 試験)
27) 社内資料 (海外第 III 相試験：比較試験 US316 試験)
28) 社内資料 (海外第 III 相試験：比較試験 US317 試験)
29) 社内資料 (臨床第 I 相試験：肝機能障害患者 PK 試験 US109 試験)
30) 社内資料 (臨床第 I 相試験：腎機能障害患者 PK 試験 US120 試験)
31) Favipiravir Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (third edition), 2022.

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：22600AMX00533000
承認年月日：2014 年 3 月 24 日
薬効分類：876250
再審査期間：8 年
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
含量及び剤形：1 錠中にファビピラビル 200mg を含有したフィルムコーティング錠
用法及び用量：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。
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。)
薬価収載年月日：該当なし
発売年月日：該当なし
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：該当なし

備考：

- 申請者名は 2018 年 10 月 1 日付で製造販売業者が合併し富士フイルム富山化学株式会社となったことに伴い，社名部分を改訂した。
- 2017 年 3 月 3 日の承認条件の一部解除時に，新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付された品目である。
- 再審査期間中に承認適応への投与例はなく，一般使用成績調査を 2024 年 3 月まで延長して実施している。
- 調査報告の担当者：[redacted]

連絡先：TEL [redacted]
FAX [redacted]
E-mail [redacted]

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況 (国内)

調査・試験名：用量反応性試験 (JP205 試験)，比較試験 (312 試験)，患者薬物動態試験 (JP313 試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	501
副作用等の発現症例数	100
副作用等の発現割合	19.96%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	2 (0.40%)
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）	1 (0.20%)
扁桃新生物	1 (0.20%)
代謝および栄養障害	1 (0.20%)
高尿酸血症	1 (0.20%)
神経系障害	1 (0.20%)
味覚異常	1 (0.20%)
眼障害	1 (0.20%)
眼痛	1 (0.20%)
霧視	1 (0.20%)
耳および迷路障害	1 (0.20%)
回転性めまい	1 (0.20%)
心臓障害	1 (0.20%)
上室性期外収縮	1 (0.20%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.40%)
喘息	1 (0.20%)
口腔咽頭痛	1 (0.20%)
胃腸障害	33 (6.59%)
腹部不快感	2 (0.40%)
腹痛	1 (0.20%)
上腹部痛	3 (0.60%)
下痢	21 (4.19%)
十二指腸潰瘍	1 (0.20%)
胃炎	1 (0.20%)
血便排泄	1 (0.20%)
悪心	3 (0.60%)
嘔吐	3 (0.60%)
軟便	3 (0.60%)

MedDRA/J (19.1)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況 (国内) (続き)

調査・試験名：用量反応性試験 (JP205 試験), 比較試験 (312 試験), 患者薬物動態試験 (JP313 試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	501
副作用等の発現症例数	100
副作用等の発現割合	19.96%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.00%)
湿疹	2 (0.40%)
そう痒症	2 (0.40%)
発疹	2 (0.40%)
丘疹性皮疹	1 (0.20%)
色素沈着障害	1 (0.20%)
臨床検査	60 (11.98%)
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%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.40%)
血中カリウム減少	1 (0.20%)
血中トリグリセリド増加	7 (1.40%)
血中尿酸増加	23 (4.59%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.20%)
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.60%)
尿中血陽性	1 (0.20%)
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%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.20%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.20%)
挫傷	1 (0.20%)

MedDRA/J (19.1)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況 (承認用法・用量に相当する試験)(海外)

調査・試験名：用量設定試験 (US213 試験), 比較試験 (US316 試験, US317 試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	1472
副作用等の発現症例数	178
副作用等の発現割合	12.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	7 (0.48%)
貧血	2 (0.14%)
血小板増加症	1 (0.07%)
網状赤血球増加症	1 (0.07%)
好酸球増加症	1 (0.07%)
単球増加症	1 (0.07%)
好中球減少症	1 (0.07%)
好中球増加症	1 (0.07%)
心臓障害	1 (0.07%)
動悸	1 (0.07%)
耳および迷路障害	1 (0.07%)
回転性めまい	2 (0.14%)
耳痛	1 (0.07%)
胃腸障害	66 (4.48%)
直腸出血	2 (0.14%)
胃炎	3 (0.20%)
便秘	5 (0.34%)
下痢	23 (1.56%)
排便回数増加	1 (0.07%)
過敏性腸症候群	1 (0.07%)
腹部不快感	1 (0.07%)
腹痛	2 (0.14%)
上腹部痛	5 (0.34%)
消化不良	2 (0.14%)
悪心	22 (1.49%)
嘔吐	6 (0.41%)
口の感覚鈍麻	1 (0.07%)
口内乾燥	3 (0.20%)
舌腫脹	1 (0.07%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.14%)
胸部不快感	1 (0.07%)
末梢腫脹	1 (0.07%)

MedDRA/J (22.1)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況 (承認用法・用量に相当する試験)(海外) (続き)

調査・試験名：用量設定試験 (US213 試験), 比較試験 (US316 試験, US317 試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	1472
副作用等の発現症例数	178
副作用等の発現割合	12.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
肝胆道系障害	3 (0.20%)
胆道仙痛	1 (0.07%)
脂肪肝	1 (0.07%)
高ビリルビン血症	1 (0.07%)
免疫系障害	1 (0.07%)
過敏症	1 (0.07%)
感染症および寄生虫症	18 (1.22%)
細菌尿	1 (0.07%)
無症候性細菌尿	1 (0.07%)
真菌性尿路感染	3 (0.20%)
気管支炎	1 (0.07%)
迷路炎	1 (0.07%)
下気道感染	1 (0.07%)
中耳炎	1 (0.07%)
肺炎	1 (0.07%)
副鼻腔炎	1 (0.07%)
扁桃炎	2 (0.14%)
尿路感染	4 (0.27%)
帯状疱疹	1 (0.07%)
臨床検査	42 (2.85%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.27%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.14%)
好酸球数増加	1 (0.07%)
好中球数増加	1 (0.07%)
血小板数減少	1 (0.07%)
赤血球数増加	1 (0.07%)
白血球数増加	1 (0.07%)
血小板数増加	3 (0.20%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.15%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (0.68%)
血中コレステロール増加	2 (0.14%)

MedDRA/J (22.1)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況 (承認用法・用量に相当する試験)(海外) (続き)

調査・試験名：用量設定試験 (US213 試験), 比較試験 (US316 試験, US317 試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	1472
副作用等の発現症例数	178
副作用等の発現割合	12.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血中トリグリセリド増加	20 (1.36%)
血中クレアチニン増加	1 (0.07%)
尿中結晶陽性	1 (0.07%)
尿中クレアチニン増加	1 (0.07%)
代謝および栄養障害	17 (1.15%)
食欲減退	4 (0.27%)
高コレステロール血症	3 (0.20%)
高トリグリセリド血症	3 (0.20%)
脂質異常症	1 (0.07%)
高脂血症	1 (0.07%)
高カリウム血症	4 (0.27%)
高ナトリウム血症	1 (0.07%)
高蛋白血症	1 (0.07%)
神経系障害	30 (2.04%)
嗅覚減退	1 (0.07%)
頭痛	7 (0.48%)
精神運動亢進	1 (0.07%)
意識レベルの低下	1 (0.07%)
浮動性めまい	15 (1.02%)
味覚不全	2 (0.14%)
味覚減退	1 (0.07%)
錯感覚	1 (0.07%)
傾眠	4 (0.27%)
味覚障害	1 (0.07%)
精神障害	6 (0.41%)
不安	1 (0.07%)
不眠症	4 (0.27%)
悪夢	1 (0.07%)

MedDRA/J (22.1)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況 (承認用法・用量に相当する試験)(海外) (続き)

調査・試験名：用量設定試験 (US213 試験), 比較試験 (US316 試験, US317 試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	1472
副作用等の発現症例数	178
副作用等の発現割合	12.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
腎および尿路障害	7 (0.48%)
糖尿	1 (0.07%)
血尿	2 (0.14%)
蛋白尿	2 (0.14%)
尿路結石	1 (0.07%)
腎結石症	1 (0.07%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.20%)
喘鳴	1 (0.07%)
呼吸困難	1 (0.07%)
鼻出血	1 (0.07%)
皮膚および皮下組織障害	14 (0.95%)
蕁麻疹	1 (0.07%)
皮膚乾燥	1 (0.07%)
紅斑	1 (0.07%)
光線過敏性反応	2 (0.14%)
そう痒症	3 (0.20%)
発疹	3 (0.20%)
多汗症	2 (0.14%)
寝汗	2 (0.14%)
血管障害	3 (0.20%)
起立性低血圧	1 (0.07%)
高血圧	2 (0.14%)

MedDRA/J (22.1)

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2017 年 11 月	「その他の注意」の項の肝機能障害患者の薬物動態に関する記載を「重要な基本的注意」の項に移行 (下線部：改訂箇所) **2. 重要な基本的注意** (1) 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。また，海外で実施した肝機能障害患者での薬物動態を検討した臨床試験において，肝機能障害患者では，本剤の血漿中濃度が上昇した (「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。	自主改訂
	「重大な副作用 (類薬)」の項の「急性腎不全」を「急性腎障害」に読替え	自主改訂
2018 年 8 月	「重要な基本的注意」の項の異常行動に対する注意喚起を改訂 (下線部：改訂箇所) **2. 重要な基本的注意** (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 (「重大な副作用」の項参照)。 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。	2018 年 8 月 21 日付 薬生安発 0821 第 1 号
	「重大な副作用 (類薬)」の項の「異常行動」を「重大な副作用」の項に移行	2018 年 8 月 21 日付 薬生安発 0821 第 1 号

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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
・催奇形性	・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	・該当なし
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) 患者での有効性		

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
・一般使用成績調査	・一般使用成績調査	・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

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：アビガン錠 200 mg 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ビガン錠の安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	1. 重要な特定されたリスク 該当なし 2. 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 3. 重要な不足情報 該当なし。
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	調査の種類：一般使用成績調査 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 回収方法：調査票 (紙)
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	2018 年 3 月 13 日～2022 年 3 月 23 日 (2024 年 3 月 31 日まで期間延長中)
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
収集症例数	0 例
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	本調査は対象疾患の症例を収集するために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) と契約を締結した (56 施設中 2 施設は，特定感染症指定医療機関と重複)。 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なかったため，収集症例数が 0 例であった。 調査の詳細な報告書：添付資料 2.5

別紙様式 5

使用成績調査の概要 (続き)

備考	実施計画書の変更： ・　2018 年 10 月 30 日　以下の変更を行った。 (1)「使用成績調査」から「一般使用成績調査」への名称変更 (2) 調査を行う事項として調査票の臨床経過欄に「バイタルサイン」,「重症化の観察項目」を新設 (3) 有害事象の「本剤との因果関係」の判定を 4 段階から 3 段階へ変更 (4)「有効性解析対象症例」の基準に重症化についての要因を追加 (5)「調査実施のための組織体制」: 住所及び製造販売業者名を変更した。 ・　2018 年 12 月 4 日　以下の変更を行った。 (1) 有効性に関する項目として「呼吸管理」を追加 ・　2021 年 11 月 15 日　以下の変更を行った。 (1)「調査を予定する診療科別の施設数」: 感染症指定医療機関の追加に伴い変更 (2)「調査の実施予定期間」: 期間延長により期間を変更 (3)「調査実施のための組織体制」: 製造販売業者の責任者名を変更 (4)「詳細な調査データに基づく解析結果及び評価」: 節目の時期を見直し

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称：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− (JP119 試験)	
目的	健康成人男子 (東洋系アジア人種) を対象として，ファビピラビルを 1 日目から 6 日目朝まで反復投与し，薬物動態，安全性及び忍容性を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	ランダム化プラセボ対照二重盲検法
対象患者	健康成人男子 (東洋系アジア人種)
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	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 回投与 比較対照：プラセボ
観察期間	同意取得，スクリーニング (試験薬初回投与 21～2 日前) ～ 事後検査 (試験薬初回投与 13 日目) まで
予定症例数	10 名 (ファビピラビル 8 名，プラセボ 2 名)
評価項目	薬物動態の評価項目 (1) ファビピラビル及び M1 の血漿中濃度推移 (2) モデルに依存しない解析法によるファビピラビル及び M1 の薬物動態パラメータ (3) アルデヒドオキシダーゼへの不可逆的阻害を組み込んだ PK モデル (MBI-PK モデル) を用いたシミュレーションによるファビピラビルの血漿中濃度予測値と実測値の比較 (4) 1 日 AUC の推定 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 臨床検査値 (3) バイタルサイン (4) 12 誘導心電図
投与症例数	10 例 (ファビピラビル 8 名，プラセボ 2 名)
安全性解析対象症例数	10 例 (ファビピラビル 8 名，プラセボ 2 名)
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	本試験は，本剤において RMP 策定が必要とされた時点 (2017 年 3 月 3 日) よりも前に実施した試験である。 総括報告書：添付資料 2.5 薬物動態解析対象症例数：8 名 本製造販売後臨床試験を実施した[redacted]した。

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布 ・本剤投与時のチェックシート「アビガン錠を投与する際の事前チェックシート」	
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	2017 年 3 月～ (実施中)
備考	添付資料 2.4.2

活動の名称：医療従事者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布 ・患者同意文書「アビガン錠服用に関する同意書」 ・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」 ・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」	
目的	・患者同意文書「アビ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「アビ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「アビ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
具体的な方法	・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	2018 年 3 月～ (実施中)
備考	添付資料 2.4.2

活動の名称：医療従事者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布 ・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	2018 年 10 月～ (実施中)
備考	添付資料 2.4.2

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要（続き）

活動の名称：患者向け資材 (催奇形性) の作成，改訂，配布 ・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	2018 年 3 月～ (実施中)
備考	添付資料 2.4.2

活動の名称：患者向け資材 (異常行動) の作成，改訂，配布 ・患者向け異常行動注意喚起資材「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	2018 年 10 月～ (実施中)
備考	添付資料 2.4.2

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
合計	134	176	20	26	114	150
感染症および寄生虫症	2	2	0	0	2	2
肺炎	1	1	0	0	1	1
尿路感染	1	1	0	0	1	1
血液およびリンパ系障害	3	3	0	0	3	3
好酸球増加症	1	1	0	0	1	1
リンパ節症	2	2	0	0	2	2
免疫系障害	2	2	0	0	2	2
薬物過敏症	1	1	0	0	1	1
4 型過敏症	1	1	0	0	1	1
内分泌障害	1	1	0	0	1	1
副腎機能不全	1	1	0	0	1	1
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
低血糖	1	1	1	1	0	0
代謝性アシドーシス	1	1	1	1	0	0
食欲減退	10	10	1	1	9	9
高アミラーゼ血症	1	1	0	0	1	1
精神障害	7	7	0	0	7	7
譫妄	3	3	0	0	3	3
うつ病	1	1	0	0	1	1
不眠症	2	2	0	0	2	2
精神症状	1	1	0	0	1	1
神経系障害	12	15	5	5	7	10
認知症	1	1	0	0	1	1
意識レベルの低下	1	1	0	0	1	1
注意力障害	1	1	0	0	1	1
錐体外路障害	1	1	0	0	1	1
頭痛	1	1	0	0	1	1
肝性脳症	1	1	1	1	0	0
記憶障害	2	2	0	0	2	2
悪性症候群	2	2	2	2	0	0
痙攣発作	3	3	2	2	1	1
傾眠	2	2	0	0	2	2
眼障害	3	3	0	0	3	3
光視症	2	2	0	0	2	2
視野欠損	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	1	1	0	0	1	1
難聴	1	1	0	0	1	1
心臓障害	12	12	1	1	11	11
心房細動	1	1	0	0	1	1
房室ブロック	2	2	1	1	1	1
徐脈	9	9	0	0	9	9
血管障害	1	1	0	0	1	1
高血圧	1	1	0	0	1	1

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（続き）

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9	9	0	0	9	9
咳嗽	1	1	0	0	1	1
呼吸困難	2	2	0	0	2	2
しゃっくり	4	4	0	0	4	4
低酸素症	1	1	0	0	1	1
肺障害	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	7	7	4	4	3	3
便秘	2	2	0	0	2	2
胃腸出血	2	2	2	2	0	0
膵炎	2	2	1	1	1	1
急性膵炎	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	4	4	4	4	0	0
急性肝不全	1	1	1	1	0	0
肝不全	1	1	1	1	0	0
肝機能異常	1	1	1	1	0	0
黄疸	1	1	1	1	0	0
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
多汗症	1	1	0	0	1	1
爪変色	1	1	0	0	1	1
爪の障害	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	5	6	1	1	4	5
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0	0	1	1
筋痙縮	1	1	0	0	1	1
四肢痛	1	2	0	0	1	2
横紋筋融解症	1	1	1	1	0	0
不動症候群	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	14	14	5	5	9	9
無尿	1	1	1	1	0	0
腎障害	2	2	0	0	2	2
腎不全	1	1	1	1	0	0
腎機能障害	8	8	2	2	6	6
急性腎障害	2	2	1	1	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
不規則月経	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	31	34	2	2	29	32
倦怠感	2	2	0	0	2	2
発熱	27	27	2	2	25	25
口渇	1	1	0	0	1	1
末梢腫脹	1	1	0	0	1	1
炎症	1	1	0	0	1	1
副作用	2	2	0	0	2	2

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（続き）

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
臨床検査	28	31	1	1	27	30
アミラーゼ増加	3	3	0	0	3	3
血中アルブミン減少	1	1	0	0	1	1
血中クレアチニン増加	7	7	0	0	7	7
血中カリウム増加	2	2	0	0	2	2
血圧低下	1	1	0	0	1	1
血中尿素増加	2	2	0	0	2	2
C-反応性蛋白増加	2	2	0	0	2	2
好酸球数増加	1	1	0	0	1	1
フィブリン D ダイマー増加	1	1	0	0	1	1
フィブリン分解産物増加	1	1	0	0	1	1
ヘモグロビン減少	1	1	0	0	1	1
国際標準比増加	2	2	0	0	2	2
血小板数減少	5	5	1	1	4	4
総蛋白減少	1	1	0	0	1	1
血小板数増加	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (24.1)

注 1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については，それぞれを計算した。「総数」の「件数」については，「重篤」と「非重篤」の和とした。

注 2) 同一症例において，基本語 (PT) が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数										
	2014/3/24 ～ 2014/9/23	2014/9/24 ～ 2015/3/23	2015/3/24 ～ 2015/9/23	2015/9/24 ～ 2016/3/23	2016/3/24 ～ 2017/3/23	2017/3/24 ～ 2018/3/23	2018/3/24 ～ 2019/3/23	2019/3/24 ～ 2020/3/23	2020/3/24 ～ 2021/3/23	2021/3/24 ～ 2022/3/23	再審査期間中の合計
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	6 注2)	1 注2)	7
痛風	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	0	2
低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
神経系障害	0	0	0	0	1 注1)	0	0	0	0	4 注2)	5
肝性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
悪性症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	2
痙攣発作	0	0	0	0	1 注1)	0	0	0	0	1 注2)	2
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 注2)	4
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	2
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 注1)	0	0	0	8 注2)	5 注2)	14
急性肝不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
肝機能異常	0	0	0	0	1 注1)	0	0	0	5 注2)	0	6
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	2 注2)	4
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	2
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	4 注2)	1 注2)	5
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	1 注2)	3
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 注1)	0	0	0	2 注2)	2 注2)	5
無尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	0	1
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注2)	1 注2)	2
急性腎障害	0	0	0	0	1 注1)	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	0	2
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	2 注2)	0	2

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況（続き）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数										
	2014/3/24～2014/9/23	2014/9/24～2015/3/23	2015/3/24～2015/9/23	2015/9/24～2016/3/23	2016/3/24～2017/3/23	2017/3/24～2018/3/23	2018/3/24～2019/3/23	2019/3/24～2020/3/23	2020/3/24～2021/3/23	2021/3/24～2022/3/23	再審査期間中の合計
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	14 注 2)	2 注 2)	16
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注 2)	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注 2)	0	1
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注 2)	0	1
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	0	0	12 注 2)	1 注 2)	13
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注 2)	0	1
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 注 2)	1
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	3 注 2)	0	3
出荷数量注 3)	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠

MedDRA/J (24.1)

注 1) SFTSV 感染症に対して適応外使用として国内で実施された医師主導臨床研究で発現した副作用
注 2) SARS-CoV-2 感染症に対して適応外使用として国内で実施された観察研究及び特定臨床研究で発現した副作用
注 3) 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国内で備蓄用に製造販売が行われた数量

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
[redacted]サルにおける T-705 の有効性試験でみられた消化管障害	未公表	F-14000585	安全性