

公費流感抗病毒藥劑 Avigan®(Favipiravir)使用方案

104 年 7 月公布

107 年 2 月修訂

一、前言

為因應新型 A 型流感病患之防疫/治療需求，本署已依 WHO 多元儲備流感抗病毒藥劑建議，向日本富山化學工業株式會社採購儲備流感抗病毒藥劑 Avigan®，為利該藥劑之管理及使用，爰規劃訂定本使用方案。

二、使用對象

符合疾病管制署公布之新型 A 型流感通報定義者，經使用克流感及瑞樂沙等流感抗病毒藥劑治療無效，且經醫師評估及病患/家屬同意使用者。

三、藥劑簡介

- (一)本藥劑係由日本富山化學工業株式會社製造之口服流感抗病毒藥劑，可用於治療其他抗病毒藥物無效或效果不顯著之新型及再興型流感病毒患者，目前雖已取得日本藥政許可上市，惟尚未取得我國藥政許可，係以專案進口方式採購儲備。
- (二)由於本藥劑於動物試驗顯示有致畸胎之風險，兒童、已知/準備懷孕者皆不可使用，且用藥前須先確認無懷孕，由於本藥劑會進入服藥者之乳汁中，授乳者如需用藥應停止哺餵母乳，另用藥期間及用藥後 7 天應避孕及避免性行為。
- (三)老人、痛風患者或有痛風病史者、高尿酸血症者、肝功能不良或腎功能不良者，需慎重投藥。
- (四)有關本藥劑之使用及相關副作用等資料，請詳閱仿單及其中/英文譯本（如附件一）。

四、配置點：疾病管制署各區管制中心。

五、使用流程

- (一) 醫院出現經醫師評估符合使用本藥劑之對象，並取得該患者或其法定代理人之用藥同意書（如附件二）後，填具申請單（如附件三）傳真轄區疾病管制署各區管制中心申請。
- (二) 經轄區傳染病防治醫療網指揮官審核同意使用後，由疾病管制署各區管制中心出貨予醫院使用，並至「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統回報。
- (三) 院所需將核撥/出貨藥劑所需作業時間，自行斟酌納入考量。
- (四) 使用之醫師需協助填寫「使用紀錄表」（如附件四），如有不良反應亦需填報食品藥物管理署之「藥物不良反應通報表」，並連同該不良反應通報表影本一併傳真轄區疾病管制署各區管制中心。
- (五) 有關申請使用流程圖如附件五。

六、藥劑使用回報：

- (一) 需求藥劑移撥至轄區疾病管制署各區管制中心，由各區管制中心於「防疫物資管理資訊系統」之「流感抗病毒藥劑」子系統回報 Avigan® 使用資料。
- (二) 有關使用回報流程圖如附件六。

七、藥劑配送及調度管理：

- (一) 若部分區管制中心之藥劑已用罄，則由疾病管制署整備組依各區管制中心申請順序受理統籌調度分配藥劑；
- (二) 醫療院所調劑後之剩餘量應全數退回至轄區本署各區管制中心，並由區管制中心負責保管。

Avigan®(Favipiravir)用藥須知及同意書

一、藥劑說明：

Avigan®(Favipiravir)在國內尚未取得藥物許可證，為因應新型 A 型流感病患經使用克流感及瑞樂沙等流感抗病毒藥劑治療無效之防疫/治療需求，爰以專案進口方式採購儲備 Avigan®(Favipiravir)之抗病毒藥劑供前開病患使用。

二、藥劑組成：

商品名	AVIGAN® Tablets 200mg
成分·含量	每錠含有 Favipiravir 200mg

三、注意事項：

- 1、本藥劑具致畸胎性，不可使用於兒童、已知/準備懷孕及授乳者，用藥期間及用藥後 7 天應避孕，授乳者用藥需停止授乳。
- 2、主要副作用為腹瀉及血尿酸、GOT、GPT 升高，有痛風或痛風病史、高尿酸血症、腎功能不良患者需慎重投藥。
- 3、本藥劑發現有於投藥後出現行為異常等神經精神事件報告，但其與藥品之因果關係仍不明確，故於使用期中，應特別注意異常行為之發生。
- 4、有關本藥劑詳細使用及相關副作用等資料參閱仿單或洽詢主治醫師。

Avigan®(Favipiravir)用藥同意書

使用人姓名：	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	
填寫人： <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 家屬，與病患之關係：_____	<input type="checkbox"/> 關係人：_____	
填寫人姓名： <input type="checkbox"/> 同上	填寫日期： 年 月 日	
聯絡電話：()	手機：	
是否已詳閱並了解 Avigan®用藥須知並同意用藥？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
_____醫院	主治醫師：	

註:請主治醫師將本同意書影本交由轄區疾病管制署各區管制中心備查

疾病管制署_____區管制中心 Avigan®(Favipiravir)申請單(傳真)

本院所_____擬申請疾病管制署採購之 Avigan®(Favipiravir)流感抗病毒藥劑，供符合新型 A 型流感通報定義之病患，經使用克流感及瑞樂沙等流感抗病毒藥劑治療無效者(傳染病通報編號：_____)之緊急治療。

申請日期：____年____月____日

聯繫資料			
院所地址			
聯絡/收件人			
聯絡電話及傳真	TEL :	FAX :	
配送方式： <input type="checkbox"/> 自取，請聯繫轄區疾病管制署各區管制中心後自取 <input type="checkbox"/> 寄送，配送地址：			
申請明細			
申請項目	申請數量 (200mg/顆)	核撥數量 (200mg/顆)	核撥批號
Avigan® (Favipiravir)	顆	顆	
主治醫師	區指揮官同意	疾管署各區管制中心承辦人	決行

備註：

1. 本藥劑尚未取得我國藥物許可證，需謹慎評估用藥之安全及必要性，並需取得使用相關人員同意及填寫「用藥同意書」及「使用紀錄表」。
2. 本藥劑採購量有限，本申請案至藥劑使用完畢截止。
3. 有關藥劑存量可於申請前先電話詢問，並於本申請單填妥後，請回傳疾管署各區管制中心承辦人，並電話確認。謝謝合作！各區管制中心流感抗病毒藥劑承辦承辦窗口聯絡方式下表。
4. 院所需將核撥/出貨藥劑所需作業時間，自行斟酌納入考量，或聯繫疾管署各區管制中心承辦人自取。

疾病管制署流感抗病毒藥劑業務承辦窗口

更新日期：107.2

單位	聯絡人	電話	傳真	值班電話	轄區
台北區 管制中心	吳佳燕	(02)8590-5000 分機 5022	(02)2550-5876	(02)2550-9831	新北市、台北市、基隆市、宜蘭縣、連江縣、金門縣
北區管 制中心	許昕媛	(03)398-2789 轉 121	(03)3931723	(03)3983647	桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣
中區管 制中心	石雅莉	(04)24739940 轉 213	(04)24739774	(04)24725110	台中市、彰化縣、南投縣
南區管 制中心	林祝任	(06)2696211 轉 512	(06)2906714	(06)2906684	雲林縣、嘉義縣、嘉義市、台南市
高屏區 管制中心	張瑾瑜	(07)5570025 轉 603	(07)5574664	0912-204709	高雄市、屏東縣、澎湖縣
東區管 制中心	余幸璇	(038)223106 轉 210	(038)224732	(03)8222690	花蓮縣、台東縣
整備組	林美凌	(02)23959825 轉 3678	(02)23570944		庫存調度

Avigan®(Favipiravir)使用紀錄表

填表日期(西元)： ____年 ____月 ____日 (※不良事件另填寫藥物不良反應通報表)

醫療機構名稱			
科別		主治醫師	
病歷號			
患者背景			
性別		年齡	體重
懷孕／哺乳	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	最近 6 個月內接種流感疫苗	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
潛在疾病與合併症	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明		
過去病史	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明		
藥物副作用與過敏史	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明		
肝功能障礙	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明		
腎功能障礙	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明		
流感感染之狀態			
檢查結果	<input type="checkbox"/> A 型 ⇒H__N__ <input type="checkbox"/> B 型 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 陰性		
自發病至診斷時所經過時間			
初診時的體溫(°C)			
最初顯示的臨床症狀	<input type="checkbox"/> 發燒 <input type="checkbox"/> 咳嗽 <input type="checkbox"/> 喉嚨痛 <input type="checkbox"/> 頭痛 <input type="checkbox"/> 鼻塞 <input type="checkbox"/> 感覺熱 <input type="checkbox"/> 身體疼痛 <input type="checkbox"/> 全身倦怠感 <input type="checkbox"/> 其他(_____)		
症狀經過	【第 1 天】①體溫： __. __ °C ②臨床症狀有無緩和： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 無症狀		
	【第 2 天】①體溫： __. __ °C ②臨床症狀有無緩和： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 無症狀		
	【第 3 天】①體溫： __. __ °C ②臨床症狀有無緩和： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 無症狀		
	【第 4 天】①體溫： __. __ °C ②臨床症狀有無緩和： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 無症狀		
	【第 5 天】①體溫： __. __ °C ②臨床症狀有無緩和： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 無症狀		
	【第 6 天】①體溫： __. __ °C ②臨床症狀有無緩和： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 無症狀		
	【第 7 天】①體溫： __. __ °C ②臨床症狀緩和： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 無症狀		

投藥狀況	
投與期間	___年___月___日 ~ ___年___月___日
用法用量	
(若用法用量有變更時，請記載)	
投與頻率	
合併藥劑使用狀況	
抗流感藥物	(一日量／投與期間／效果等)
抗流感藥物以外	(一日量／投與期間／效果、使用理由等)

衛生福利部 食品藥物管理署 醫療器材 不良事件通報表 專線: (02) 2396-0100 傳真: (02) 2358-4100 網址: http://medwatch.fda.gov.tw 電子信箱: mdsafety@fda.gov.tw	1.發生日期: 年 月 日	*2.通報者獲知日期: 年 月 日
	3.通報中心接獲通報日期: 年 月 日(由通報中心填寫)	
	*4.通報者 姓名: _____ 電子郵件: _____ 電話: _____ 地址: _____ 屬性: <input type="checkbox"/> 醫療人員, 醫院名稱: _____ (職稱: <input type="checkbox"/> 醫師 <input type="checkbox"/> 藥師 <input type="checkbox"/> 護理人員 <input type="checkbox"/> 醫工人員 <input type="checkbox"/> 其他_____) <input type="checkbox"/> 廠商, 服務機構: _____ <input type="checkbox"/> 民眾	
	*5.原始藥物不良事件獲知來源: <input type="checkbox"/> 由醫療人員轉知 (<input type="checkbox"/> 醫師 <input type="checkbox"/> 藥師 <input type="checkbox"/> 護理人員 <input type="checkbox"/> 醫工人員 <input type="checkbox"/> 其他_____) <input type="checkbox"/> 由衛生單位得知 (<input type="checkbox"/> 衛生局(所) <input type="checkbox"/> 其他_____) <input type="checkbox"/> 廠商 <input type="checkbox"/> 由民眾主動告知	
6.報告類別: <input type="checkbox"/> 初始報告 <input type="checkbox"/> 追蹤報告, 第____次 矯正措施: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知	7.附件: <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有, 共____件 8.產品經公告列入藥物安全監視: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知	

I. 病人基本資料

9.病人識別代號: _____ (通報者自行編碼)	10.性別: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	12. 體重: _____公斤
	11.出生日期: 年 月 日 (或約 歲)	13. 身高: _____公分

II. 不良事件有關資料

*14.事件類別 (可複選) <input type="checkbox"/> 不良反應 (請填第 15 項) <input type="checkbox"/> 產品問題 (如品質瑕疵、功能失效等) (請填第 16 項) <input type="checkbox"/> 使用錯誤	*17.不良事件之描述 (請依事件發生前後順序填寫。應包括發生不良事件之部位、症狀、嚴重程度及處置)
15.不良反應結果 <input type="checkbox"/> A.死亡, 日期: _____ 死亡原因: _____ <input type="checkbox"/> B.危及生命 <input type="checkbox"/> C.造成永久性殘疾 <input type="checkbox"/> D.胎兒先天性畸形 <input type="checkbox"/> E.導致病人住院或延長病人住院時間 <input type="checkbox"/> F.需作處置以防永久性傷害 <input type="checkbox"/> G.非嚴重不良反應 (請敘述) _____	
16.產品問題分類 <input type="checkbox"/> 操作面 (器材操作時發現規格不符問題, 如軟體或相容性問題) <input type="checkbox"/> 場所/設施 (器材運送、儲存、維修或使用之環境問題) <input type="checkbox"/> 人因 (產品與使用者間之問題, 如使用說明書或操作方法不當) <input type="checkbox"/> 物理特性 (材質完整性、製程問題, 如滲漏、缺少零件等) <input type="checkbox"/> 其他 (請敘述) _____	18.相關檢查及檢驗數據
	19.其他相關資料

III. 懷疑的醫療器材

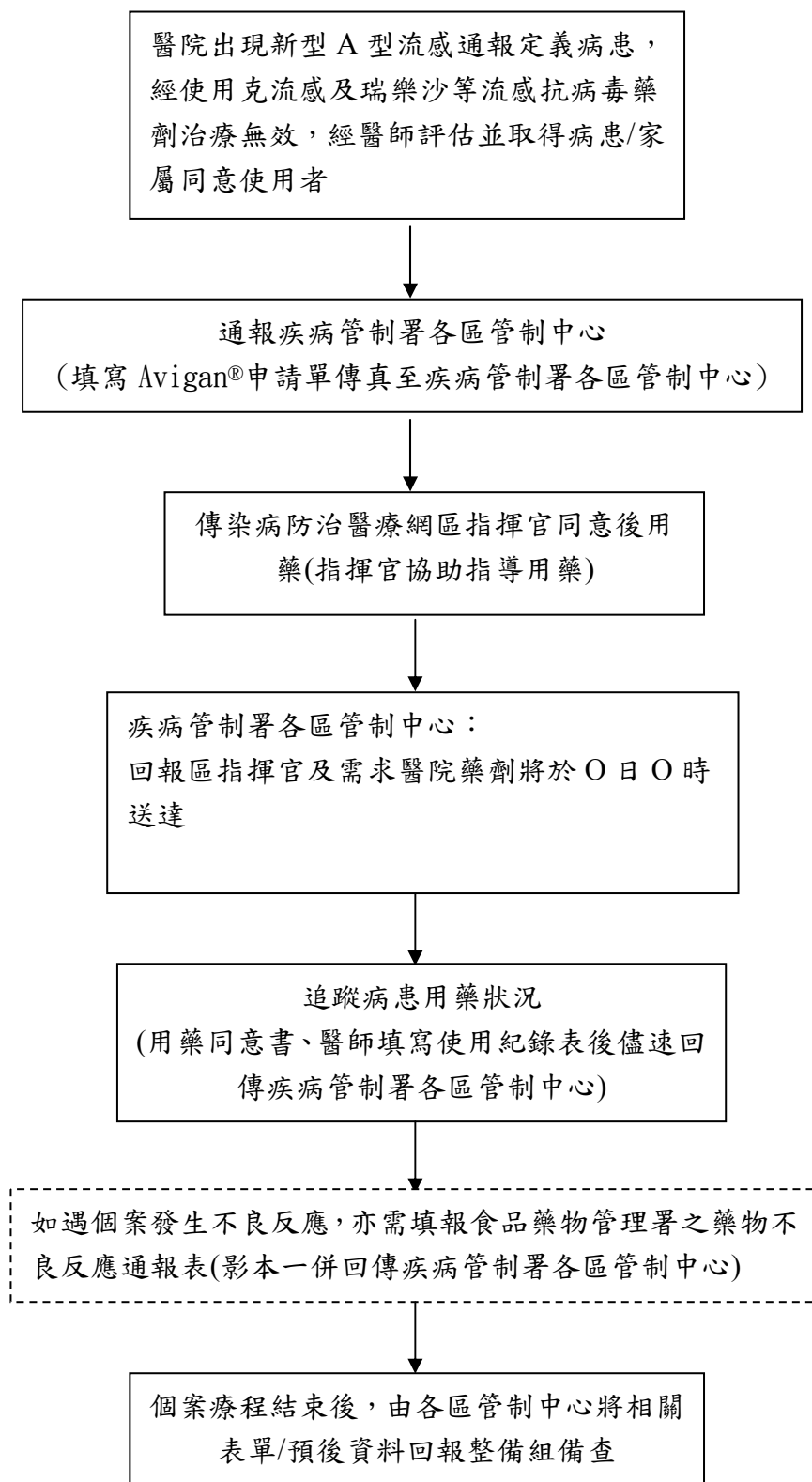
20.*品名	*許可證字號	製造廠	製造國別	*許可證申請商	器材主類別		
21.*型號	序號	批號	軟體版本	製造日期	有效期間/保存期限	使用日期	使用原因
22.醫療器材操作者: <input type="checkbox"/> 醫療人員 <input type="checkbox"/> 病人或其家屬 <input type="checkbox"/> 其他							
23.器材處置現況: <input type="checkbox"/> 已銷毀 <input type="checkbox"/> 尚在調查中 <input type="checkbox"/> 尚植於病患體內 <input type="checkbox"/> 於 年 月 日退還廠商(原廠)							
24.器材使用: <input type="checkbox"/> 初次使用 <input type="checkbox"/> 拋棄式器材重覆使用 <input type="checkbox"/> 可反覆使用式器材重覆使用 <input type="checkbox"/> 重新維修/整修過 <input type="checkbox"/> 其他							
25.曾使用同類醫材之經驗 <input type="checkbox"/> 是, 醫材: _____ 不良反應: _____ <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知 停用後不良事件是否減輕 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知 再使用是否出現同樣反應 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 無法得知							

IV 併用之醫療器材或藥品(選填項目)

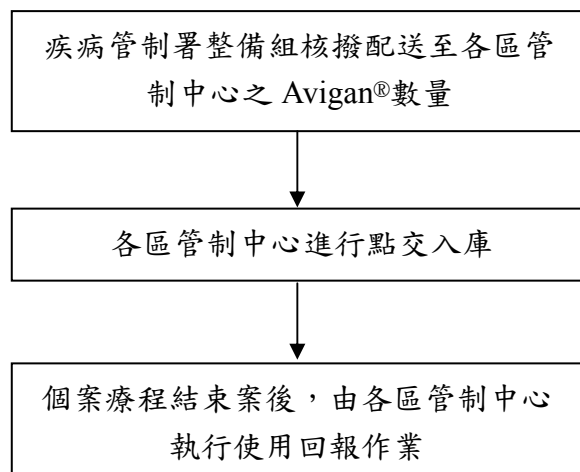
26.併用醫療器材	品名	許可證字號	許可證申請商	型號	器材主類別	使用日期	使用原因
	#1						
	#2						
27.併用藥品	學名/商品名	含量/劑型	給藥途徑	劑量/頻率	起迄日期	用藥原因	
	#1						
	#2						

註: 1.為確保通報資料完整, 有「*」之項目煩請務必填寫。 2.選填項目請視需要填寫, 若無資料可不用填寫。

Avigan®(Favipiravir)使用流程圖



Avigan®(Favipiravir)資訊系統使用回報流程圖



日本標準商品分類番号
87625

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に表示の期限内に使用すること

承認番号	22600AMX00533000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2014年3月

抗インフルエンザウイルス剤

劇薬・処方箋医薬品^{注)}

アビガン[®]錠200mg

ファビピラビル錠

AVIGAN[®]



本剤は、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が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。
 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本剤の投与経験はない。添付文書中の副作用、臨床成績等の情報については、承認用法及び用量より低用量で実施した国内臨床試験に加え海外での臨床成績に基づき記載している。

【警 告】

- 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（「禁忌」及び「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
- 本剤は精液中へ移行する¹⁾ことから、男性患者に投与する際は、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」及び「薬物動態 2. 分布」の項参照）。
- 治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に文書にて説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること（「禁忌」、「2. 重要な基本的注意」及び「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験において初期胚の致死及び催奇形性が認められている（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アビガン錠200mg
成分・含量 (1錠中)	ファビピラビル 200mg
添加物	ポビドン、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ(mm)	直径：約8.7、厚さ：約4.3

【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。）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 本剤は、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が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。
- 本剤は細菌感染症には効果がない（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。
- 小児等に対する投与経験はない（「7. 小児等への投与」の項参照）。

【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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

インフルエンザ様症状の発現後速やかに投与を開始すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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（「4. 副作用」の項参照）〕

**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²⁾（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。
- (2)因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、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、抗インフルエンザウイルス薬による治療が開始された後は、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2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (3)細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照）。

3. 相互作用³⁾⁴⁾

本剤はチトクロームP-450（CYP）で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ（AO）、一部はキサンチンオキシダーゼ（XO）により代謝される。また、AO及びCYP2C8を阻害するが、CYPの誘導作用はない（「薬物動態」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピラジナミド	血中尿酸値が上昇する。 ピラジナミド1.5g 1日1回、本剤1200/400mg 1日2回が投与されたとき、血中尿酸値は、ピラジナミド単独投与時及び本剤併用投与時でそれぞれ11.6及び13.9 mg/dLであった。	腎尿管における尿酸の再吸収を相加的に促進させる。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、レバグリニドの副作用が発現するおそれがある。	CYP2C8を阻害することにより、レバグリニドの血中濃度を上昇させる。
テオフィリン ⁵⁾	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	XOを介した相互作用により本剤の血中濃度を上昇させることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ファムシクロビルスリンダク	これらの薬剤の効果を減弱させるおそれがある。	本剤がAOを阻害する ³⁾ ことにより、これらの薬剤の活性化体の血中濃度を低下させることが考えられる。

4. 副作用

承認用法及び用量における投与経験はない。

なお、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）では、安全性評価対象症例501例中、副作用が100例（19.96%）に認められた（臨床検査値異常を含む）。主な副作用は、血中尿酸増加24例（4.79%）、下痢24例（4.79%）、好中球数減少9例（1.80%）、AST（GOT）増加9例（1.80%）、ALT（GPT）増加8例（1.60%）等であった（「臨床成績」の項参照）。

(1) 重大な副作用（類薬）

他の抗インフルエンザウイルス薬で次のような重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 4) 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）
- 5) 急性腎障害
- 6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少
- 7) 精神神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）
- 8) 出血性大腸炎

(2) その他の副作用^{注1)}

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。

種類	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
過敏症		発疹	湿疹、そう痒症
肝臓	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、 γ -GTP増加		血中ALP増加、血中ビリルビン増加
消化器	下痢（4.79%）	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、十二指腸潰瘍、血便排泄、胃炎
血液	好中球数減少、白血球数減少		白血球数増加、網状赤血球数減少、単球数増加
代謝異常	血中尿酸増加（4.79%）、血中トリグリセリド増加	尿中ブドウ糖陽性	血中カリウム減少
呼吸器			喘息、口腔咽頭痛、鼻炎、鼻咽頭炎
その他			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

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。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与⁶⁾⁷⁾

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

〔動物実験において、臨床曝露量と同程度又は下回る

用量で初期胚の致死（ラット）及び催奇形性（サル、マウス、ラット及びウサギ）が認められている]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

[本剤の主代謝物である水酸化体がヒト母乳中へ移行することが認められている]

7. 小児等への投与⁸⁾

小児等に対する投与経験はない。

[動物実験において、幼若イヌ [8週齢] に1ヵ月間投与した試験では、若齢イヌ [7~8ヵ月齢] の致死量より低用量 (60mg/kg/日) で投与20日以降に途中死亡例が認められている。幼若動物 (ラット [6日齢] 及びイヌ [8週齢]) では、異常歩行、骨格筋線維の萎縮及び空胞化、心乳頭筋の変性/壊死及び鉍質沈着などが認められている]

8. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用すること (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

**9. その他の注意⁹⁾¹⁰⁾

動物実験において、ラット [12週齢] 及び若齢イヌ [7~8ヵ月齢] で精巢の病理組織学的変化、マウス [11週齢] で精子の異常が認められている。なお、いずれも休薬により回復又は回復傾向が認められている。

** [薬物動態]

1. 血中濃度

健康成人8例に本剤を1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から6日目は1回600mgを1日2回 (6日目は1回のみ) 経口投与 (1600mg/600mg BID) したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

本剤の薬物動態パラメータ

投与方法		Cmax ^{注2)} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{注2)注3)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Tmax ^{注4)} (hr)	t _{1/2} ^{注5)} (hr)
1600mg/ 600mg BID	1日目	64.56 [17.2]	446.09 [28.1]	1.5 [0.75, 4]	4.8±1.1
	6日目	64.69 [24.1]	553.98 [31.2]	1.5 [0.75, 2]	5.6±2.3

注2) 幾何平均 [変動係数%]

注3) 1日目はAUC_{0-∞}、6日目はAUC_τ

注4) 中央値 [最小値, 最大値]

注5) 平均値±標準偏差

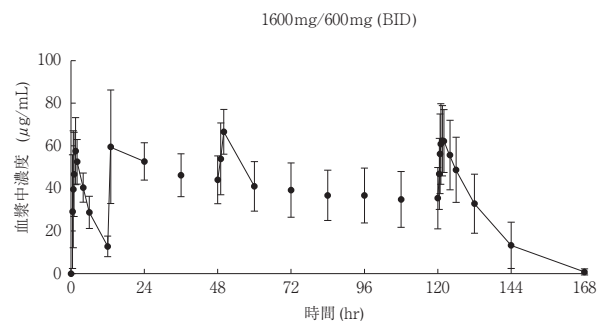


図1 本剤の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

なお、AO活性がほとんどないと考えられる健康成人1例に本剤を7日間反復経口投与^{注6)}したとき、投与1日目及び投与7日目の未変化体のAUCの推定値は、それぞれ1452.73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び1324.09 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。¹¹⁾

注6) 1日目は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「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」である。

2. 分布

(外国人データ)

健康成人男性20例に本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID)^{注7)}したときの本剤の精液中濃度 (幾何平均) は投与3日目及び投与終了後2日目でそれぞれ18.341 $\mu\text{g/mL}$ 及び0.053 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与終了後7日目にはすべての被験者で定量下限 (0.02 $\mu\text{g/mL}$) 未満となった。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。

注7) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

本剤のヒト血清蛋白結合率は、0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において、53.4~54.4%であった (*in vitro*、遠心限外濾過法)。(参考)動物でのデータ¹²⁾

サルに¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与したとき、各組織に広く移行した。各組織の放射能濃度は投与後0.5時間に最高値を示した後、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。投与後0.5時間の肺内放射能濃度の血漿中濃度比は0.51であり、投与後、感染部位と考えられる呼吸器系組織に速やかに移行した。また、投与後0.5時間の腎臓中放射能濃度は血漿中よりも高く、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。

3. 代謝³⁾

本剤はチトクロームP-450 (CYP) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO)、一部はキサンチンオキシダーゼ (XO) により水酸化体に代謝された。ヒト肝サイトゾルを用いて本剤の代謝を検討した結果、水酸化体の生成は3.98~47.6pmol/mg protein/minであり、AO活性には最大で12倍の個体間差が認められた。また、水酸化体以外の代謝物として、ヒト血漿中及び尿中にグルクロン酸抱合体が認められた。

4. 排泄¹¹⁾

本剤は主に水酸化体として尿中に排泄され、未変化体はわずかであった。健康成人6例に本剤を7日間反復経口投与^{注8)}したときの最終投与後48時間までの未変化体及び水酸化体の累積尿中排泄率は、それぞれ0.8%及び53.1%であった。

注8) 1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「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」

5. 肝機能障害患者²⁾

(外国人データ)

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1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID)^{注9)}したとき、投与5日目のCmax及びAUC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800mgを1日2回、2日目から3日目は1回400mgを1日2回経口投与 (800mg/400mg BID)^{注9)}したとき、投与3日目のCmax及びAUC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。

注9) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

6. 薬物相互作用³⁾⁴⁾

In vitro: 本剤は*In vitro*で濃度及び時間依存的にAO活性を不可逆的に阻害し、また、濃度依存的にCYP2C8を阻害した。一方、本剤のXOに対する阻害作用は認められず、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用も弱かった。本剤の代謝物である水酸化体のCYP1A2、

2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用は弱かった。

本剤のCYPに対する誘導作用は認められなかった。

臨床相互作用試験：

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	本剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				Cmax	AUC
レバグリニド 13日目に0.5mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	17	13日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
テオフィリン ⁵⁾ 1～9日目に200mg 1日2回、10日目に200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10日目に600mg 1日1回	10	6日目	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			7日目	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
オセルタミビル ¹³⁾ 1～5日目に75mg 1日2回、6日目に75mg 1日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目に600mg 1日1回	10	6日目	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
ラロキシフェン 1～3日目に60mg 1日1回 ^{注10)}	1日目に1200mg 1日2回、2日目に800mg 1日2回、3日目に800mg 1日1回	17	1日目	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			3日目	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
ヒドラルジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に1200mg、2回目に400mg、2～4日目に400mg 1日2回、5日目に400mg 1日1回	14	1日目	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			5日目	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

注10) 外国人データ

併用薬剤の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	併用薬剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				Cmax	AUC
テオフィリン ⁵⁾ 1～9日目に200mg 1日2回、10日目に200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10日目に600mg 1日1回	10	7日目	0.93 [0.85, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]
			10日目	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]
オセルタミビル ¹³⁾ 1～5日目に75mg 1日2回、6日目に75mg 1日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目に600mg 1日1回	10	6日目	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]
アセトアミノフェン 1、5日目に650mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	28	1日目	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
			5日目	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]
ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤 1～5日目に1mg / 0.035mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	25	12日目 ^{注12)}	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			12日目 ^{注13)}	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	併用薬剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				Cmax	AUC
レバグリニド 13日目に0.5mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	17	13日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
ヒドラルジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に1200mg、2回目に400mg、2～4日目に400mg 1日2回、5日目に400mg 1日1回	14	1日目	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
			5日目	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

注11) 外国人データ

注12) ノルエチンドロン

注13) エチニルエストラジオール

*【臨床成績】

(外国人データ)

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした第I/II相試験 [本剤を1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1800mg/800mg BID) 及び本剤を1日目初回は2400mg、2回目及び3回目は1回600mg、2日目から5日目は1回600mgを1日3回経口投与 (2400mg/600mg TID)^{注14)}を実施した。主要評価項目である罹病期間^{注15)}について、プラセボ群 (88例) と本剤1800mg/800mg 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)、本剤2400mg/600mg 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)。

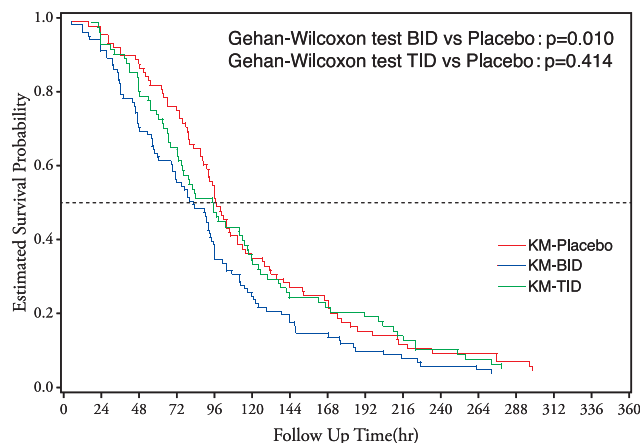


図2 インフルエンザ主要症状罹病期間

注14) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

注15) インフルエンザ主要6症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) 及び発熱の持続時間

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした第III相試験 [本剤を1日目は1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1800mg/800mg BID)^{注16)} について、主要評価項目をインフルエンザ主要症状罹病期間^{注17)}と設定し、2試験 (試験①及び試験②) 実施した結果は以下のとおりであった。

主要解析結果 (ITTI集団)

	試験①		試験②	
	本剤群 (301例)	プラセボ群 (322例)	本剤群 (526例)	プラセボ群 (169例)
イベント数	288	306	505	163
中央値 [95%信頼区間] (時間)	84.2 [77.1, 95.7]	98.6 [94.6, 107.1]	77.8 [72.3, 82.5]	83.9 [76.0, 95.5]
p値 ^{注18)}	0.004		0.303	

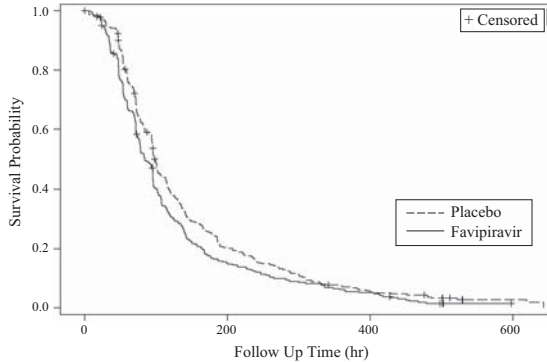


図3 主要評価項目^{注17)}に係るKaplan-Meierプロット図 (ITTI集団、試験①)

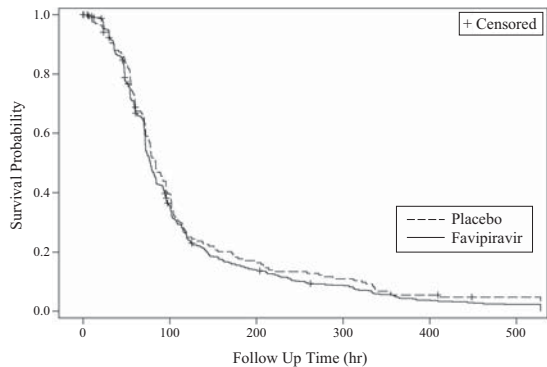


図4 主要評価項目^{注17)}に係るKaplan-Meierプロット図 (ITTI集団、試験②)

注16) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

注17) 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症状のすべ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。

注18) Peto-Peto-Prentice検定

〈参考：国際共同第Ⅲ相試験 (成人)〉

A型又はB型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75mg 1日2回、5日間)を対照とした国際共同第Ⅲ相試験(成人、承認用法及び用量とは異なる用法及び用量^{注19)})を実施した[640例(日本467例、韓国55例、台湾118例)]。インフルエンザ主要症状罹病期間^{注20)}の中央値[95%信頼区間]は、本剤群(377例)で63.1[55.5, 70.4]時間、オセルタミビルリン酸塩群(380例)で51.2[45.9, 57.6]時間であり、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.818[0.707, 0.948]であり、本剤の有効性は示されなかった(p=0.007、log-rank test)。

注19) 1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「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」

注20) 治験薬投与開始後から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]がすべて「改善」するまでの時間(すべてのスコアが「1」以下に達

した時点)。患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となつてから21.5時間以上そのスコアを維持した状態を「改善」と定義。

〈参考：海外第Ⅱ相試験 (成人)〉

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした海外第Ⅱ相試験[本剤を1日目は1回1000mgを1日2回、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与(1000mg/400mg BID)、本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与(1200mg/800mg BID)及びプラセボを1日2回経口投与]^{注21)}を実施した。インフルエンザ主要症状罹病期間^{注22)}の中央値[95%信頼区間]は、本剤1000mg/400mg BID群(88例)で100.4[82.4, 119.8]時間、本剤1200mg/800mg BID群(121例)で86.5[79.2, 102.1]時間、プラセボ群(124例)で91.9[70.3, 105.4]時間であり、プラセボ群との対比較において、本剤群のいずれにおいても、統計学的に有意な差は認められなかった(p>0.05、Gehan-Wilcoxon test、検定の多重性はStep-down法で調整)。

注21) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

注22) 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)がすべて「改善」するまでの時間(すべてのスコアが「1」以下に低下した時点)及び発熱が20歳以上65歳未満の患者では38℃以下、65歳以上の患者では37.8℃以下を21.5時間以上維持した状態。

【薬効薬理】

1. *In vitro*抗ウイルス活性¹⁴⁾¹⁵⁾

A型及びB型インフルエンザウイルス実験室株に対するEC₅₀値は、0.014~0.55 µg/mLであり、抗ウイルス活性を示した。

アダマンタン(アマンタジン及びリマンタジン)、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む季節性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は、それぞれ0.03~0.94 µg/mL及び0.09~0.83 µg/mLであった。豚由来A型及び高病原性株を含む鳥由来A型(H5N1、H7N9株を含む)をはじめとするA型インフルエンザウイルス(アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む)に対するEC₅₀値は、0.06~3.53 µg/mLであった。

アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル全てに耐性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は0.09~0.47 µg/mLであり、交差耐性を示さなかった。

2. 動物モデルにおける治療効果¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾

インフルエンザウイルスA(H7N9)、A(H1N1)pdm09及びA(H3N2)によるマウス感染モデルにおいて、60mg/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。

インフルエンザウイルスA(H3N2)及びA(H5N1)によるマウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の5日間経口投与により治療効果を示した。

また、インフルエンザウイルスA(H3N2)による重症複合型免疫不全マウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の14日間の経口投与により治療効果を示した。

3. 作用機序¹⁴⁾²⁰⁾

細胞内でリボシル三リン酸体(ファビピラビルRTP)に代謝され、ファビピラビルRTPがインフルエンザウイルスの複製に関与するRNAポリメラーゼを選択的に阻害すると考えられている。ヒト由来DNAポリメラーゼα、β及びγに対して、ファビピラビルRTP(1000 µmol/L)は、αへの阻害作用は示さず、βに対して9.1~13.5%、γに対して11.7~41.2%の阻害作用を示した。また、ファビピラビルRTPのヒト由来RNAポリメラーゼIIに対する阻害作用(IC₅₀値)は、905 µmol/Lであった。

4. 耐性¹⁴⁾

ファビピラビル存在下で30代まで継代したA型インフルエ

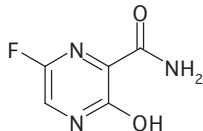
ンザウイルスのファビピラビルに対する感受性に変化はなく、耐性ウイルスは選択されなかった。なお、国際共同第Ⅲ相試験をはじめとする臨床試験において、本剤耐性インフルエンザウイルスの出現状況に関する情報は得られていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ファビピラビル (Favipiravir)

化学名：6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

構造式：



分子式：C₅H₄FN₃O₂

分子量：157.10

性状：白色～淡黄色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

融点：187～193℃

*【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。

【包装】

アビガン錠200mg：100錠（PTP）

**【主要文献】

- 1) 社内資料（精巢への影響）
- 2) 社内資料（肝機能障害患者での薬物動態）
- 3) 社内資料（代謝）
- 4) 社内資料（薬物相互作用）
- 5) 社内資料（テオフィリン併用試験）
- 6) 社内資料（生殖発生毒性試験・ラット）
- 7) 社内資料（生殖発生毒性試験・マウスほか）
- 8) 社内資料（毒性試験・幼若イヌほか）
- 9) 社内資料（毒性試験・イヌ）
- 10) 社内資料（精巢毒性試験・マウスほか）
- 11) 社内資料（高用量反復投与試験）
- 12) 社内資料（体内動態・動物）
- 13) 社内資料（オセルタミビル併用試験）
- 14) 高橋和美ほか：医学と薬学, 66：429, 2011
- 15) 社内資料（抗ウイルス活性と交差耐性）
- 16) Ito Y. et al.：Nature, 460：1021, 2009
- 17) Watanabe T. et al.：Nature, 501：551, 2013
- 18) 社内資料（治療効果・マウス）
- 19) 社内資料（治療効果・免疫不全マウス）
- 20) Furuta Y. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 49：981, 2005


*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
電話 0120-591-818

®登録商標

発売
 大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
 富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿3-2-5

4-UJ

本處方資訊翻譯自2017年11月日文改訂版本。本劑經衛生福利部食品藥物管理署核准專案進口，並未取得台灣地區藥品許可證字號。

**2017年11月改訂(第4版, 注意事項改訂等)
*2017年3月改訂(第3版, 核准條件的改訂等)

儲存方式: 室溫保存
使用期限: 請於外箱所示之期限內使用

日本標準商品分類號碼

87625

抗流感病毒劑

劇藥·處方藥^{註)}

アビガン[®]錠 200mg

ファビピラビル錠

核准號碼	22600AMX00533000
藥價收載	藥價基準未收載
販賣開始	
國際最早核准日期	2014年3月

AVIGAN[®]

本劑為在其他抗流感病毒藥無效或效果不顯著之新型及再興型流感病毒感染症發生時，國家判定應使用本劑作為該流感疾病對策的情況，才能夠被檢討是否對患者投藥的醫藥品。使用本劑時，應隨時參照包括國家所指明對於該流感病毒的對策等最新情報，處方只能提供適當的患者。
AVIGAN 尚未使用於治療新型或再興型流感病毒感染。仿單中的副作用、臨床研究等訊息乃依日本臨床研究制定，其劑量低於被核准的劑量及國外臨床研究所用劑量。

【警告】


1. AVIGAN 於動物實驗觀察到可能造成初期胚胎的致死及致畸胎性，不要對孕婦及有懷孕可能的婦人投藥(參考「禁忌」及「6.孕婦·產婦·哺乳婦等的投藥」等項)
2. 針對有懷孕可能的婦人投藥時，需於投藥前進行懷孕檢查，確認其為陰性才能投藥。需充份說明其危險性，並指導其於投藥期間及投藥結束後7日內與其伴侶確實避孕(參考「6.孕婦·產婦·哺乳婦等的投藥」)。若患者於本劑投藥期間有懷孕疑慮時，應立即停止服藥並向醫師諮詢。
3. 由於本劑會移轉到精液中，因此投藥於男性患者時，應充份說明其危險性並指導其於投藥期間及投藥結束後的7日內，若進行性行為，應實施極有效的避孕方法(男性必使用保險套)。另外，於該期間不應與孕婦進行性行為(參考「6.孕婦·產婦·哺乳婦等的投藥」及「藥物動態2.分布」等項)。
4. 開始治療前，應充份以文書對患者及其家屬等說明有效性及危險性(含對胎兒之曝露危險性)，並獲得其簽署之同意書始可投藥(參考「禁忌」、「2.重要的注意事項」及「6.孕婦·產婦·哺乳婦等的投藥」等項)
5. 本劑投藥之際，需慎重檢討使用本劑的必要性。

【禁忌(請勿對以下患者投藥)】

1. 孕婦及有懷孕可能的婦人
〔於動物實驗確認本劑有可能造成初期胚胎的致死及畸形性(參考「6.孕婦·產婦·哺乳婦等的投藥」)〕
2. 對本劑成份曾產生過敏症病史的患者。

註) 處方箋醫藥品: 注意一需依醫師等的處方箋使用

【組成·性狀】

產品名	Avigan 錠 200mg
成分·含量 (一錠中)	favipiravir 200mg
添加物	povidone、輕質無水矽酸、hydroxypropyl cellulose、crospovidone、Sodium Stearyl Fumarate、hypromellose、titanium oxide、talc、yellow ferric oxide
色·劑形	淡黃色的膜衣錠
外形	 *依藥品實際外觀刊載
大小(mm)	直徑: 約 8.7, 厚度: 約 4.3

【適應症】

新型及再興型流感病毒感染症(僅限於其他抗流感病毒藥無效或效果不顯著時)

<效能及效果相關使用上的注意>

1. 本劑為在其他抗流感病毒藥無效或效果不顯著之新型及再興型流感病毒感染症發生時，國家判定應使用本劑作為該流感疾病之對策的情況，才能夠被考慮是否對患者投藥的醫藥品。使用本劑時，應隨時參照包括國家所指明對於該流感病毒的對策等最新情報，處方只能提供給適當的患者。由於並無於新型及再興型流感病毒感染症的投藥經驗，因此仿單中的副作用、臨床研究等情報皆是依據核准用法及較低的用量所實施之國內外臨床研究所記載。
2. 本劑對於細菌感染症無效果(參照「2. 重要注意事項」)
3. 本劑尚無對小兒的投藥經驗(「參照 7. 對小兒等的投藥」)。

【劑量及給藥】

一般劑量成人於第1日兩次口服給藥，每次1600mg；第2日起每日兩次口服給藥，每次600mg，持續4天。總投藥期間為5天。

<用法及用量相關之使用上注意>

發現類流感症狀後應儘速開始投藥。

【注意事項】

1. 慎重投藥(以下的患者需慎重投藥)

痛風或是有痛風病史的患者及有高尿酸血症的患者(有因血中尿酸值上昇而造成症狀惡化的可能[請參考「4.副作用」])

2. 重要注意事項

- (1)本劑核准的劑量並未經臨床研究證明有效性及安全性。本劑的核准用法及用量是依據以流感感染患者為對象所執行的安慰劑對照第I/II期臨床試驗結果及日本及國外藥物動力學資料所推定。於日本國外對肝功能障礙患者實施並探討藥物動態的臨床試驗中，本劑在肝功能障礙患者的血漿中濃度提昇(請參考「藥物動力學」及「臨床研究」)。
- (2)雖因果關係不明，但包括本劑在內，投以抗流感病毒藥物後發現異常行動等精神神經症狀。為防止小兒及未成年者因異常行動而發生摔倒或其他事故，開始使用抗流感病毒藥物後，應對其家人說明①有可能發現異常行動之情形②在自家進行療養時，陪伴者等至少兩天內不能讓小兒及未成年者單獨在家。另，流感腦病變亦發現有出現同樣的症狀，應實施與上述相同的說明。
- (3)有細菌感染症與流感病毒感染合併，又或者與流感症狀混淆的情形。若為細菌感染症或疑似細菌感染症之情形，應適切地採取實施抗生素投藥等措施(請參考「效能及效果相關使用上的注意」)。

3. 相互作用^{3) 4)}

本劑無法經由 cytochrome P-450 (CYP)代謝，主要是透過 aldehyde oxidase (AO)代謝，一部份則透過 xanthine oxidase(XO)代謝。另外，本藥物會阻礙 AO 及 CYP2C8，但無誘導 CYP 作用(請參照「藥物動力學」)。

併用注意 (併用時需注意事項)

藥劑名稱	臨床症狀・處置方式	作用機制及危險因子
Pyrazinamide	血中尿酸值會上昇。以 pyrazinamide 1.5g 1日1次，本劑 1200/400mg 1日2次投藥時，血中尿酸值在 pyrazinamide 單獨投藥時及本劑併用時分別為 11.6 及 13.9 mg/dL。	會加成的促進腎小管的尿酸再吸收。
Repaglinide	repaglinide 的血中濃度上昇，使 repaglinide 的副作用可能出現。	透過阻礙 CYP2C8 而導致 repaglinide 的血中濃度上昇。
Theophylline ⁵⁾	本劑的血中濃度上昇，使本劑的副作用可能出現。	透過與 XO 的相互作用，可能使本劑的血中濃度上昇。
Famciclovir sulindac	這些藥劑的效果有可能減弱。	因本劑阻礙 AO 的作用，可能使這些藥劑的活性化體的血中濃度降低。

4. 副作用

臨床試驗中，本劑從未以核准劑量投藥過。另外，在日本臨床試驗及全球第 III 期試驗(以比核准劑量較低的劑量所實施之試驗)安全性評價對象 501 例中，發現副作用有 100 例(19.96%) (含臨床檢查值異常)。主要的副作用為：血中尿酸增加 24 例(4.79%)、腹瀉 24 例(4.79%)、嗜中性白血球數減少 9 例(1.80%)、AST (GOT) 增加 9 例 (1.80%)、ALT (GPT) 增加 8 例(1.60%) 等(請參照[臨床研究])。

(1) 重大副作用 (類似藥物)

其他抗流感藥物中曾發現下列重大副作用，需充分觀察患者，若發現問題即立即停止投藥，並採取適當措施。

- 1) 休克、過敏性反應
- 2) 肺炎
- 3) 猛爆性肝炎、肝功能異常、黃疸
- 4) 中毒性表皮壞死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚黏膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)
- 5) 急性腎損傷
- 6) 白血球減少、中性白血球減少、血小板減少
- 7) 精神神經症狀(意識障礙、異常行動、精神錯亂、幻覺、妄想、痙攣等)
- 8) 出血性大腸炎

(2) 其他副作用^{註1)}

有下列副作用產生時，請依應症狀不同採取適當的處理。

種類	1%以上	0.5~1%未滿	0.5%未滿
過敏症		發疹	濕疹、瘙癢症
肝臟	AST(GOT) 增加、ALT (GPT) 增加、 γ -GTP 增加		血中 ALP 增加、血中 bilirubin 增加
消化器	腹瀉 (4.79%)	噁心、嘔吐、腹痛	腹部不適、十二指腸潰瘍、血便、胃炎
血液	中性白血球數減少、白血球數減少		白血球數增加、網狀紅血球數減少、單核白血球增加
代謝異常	血中尿酸增加(4.79%)、血中 triglyceride 增加	尿中葡萄糖陽性	血中鉀減少
呼吸系統			氣喘、口腔咽喉痛、頭痛、鼻炎、鼻咽喉炎
其他			血中 CK (CPK) 增加、尿潛血、扁桃腺息肉、色素沉著、味覺異常、瘀傷、視力模糊、眼痛、暈眩、室上性期外收縮

註 1) 日本臨床研究及全球第 III 期試驗(以低於核准劑量進行的研究)中所發現之副作用。

5. 對高齡者的投藥

一般而言高齡者的生理機能較為低下，因此須觀察患者的狀態再實施投藥。

6. 孕婦・產婦・哺乳婦等的投藥^{6) 7)}

(1) 孕婦或疑似懷孕的婦人請勿投藥

[於動物實驗中發現與臨床曝露量同程度或者更少的用量有造成初期胚胎致死(大鼠)及致畸胎性(猿、老鼠、及兔子)的案例。]

(2)對於哺乳中的婦人投藥時，應中止哺乳。

[在母乳中發現本劑經化型態主代謝物。]

7.對小兒等的投藥⁸⁾

並無對小兒等的投藥經驗。

[於動物實驗中，對幼小犬[8週齡]投藥一個月的試驗中，以比稚犬[7~8個月齡]致死量還要低用量(60mg/kg/日)投藥，發現有在20日後途中死亡的案例。幼小動物(大鼠[6日齡]及犬[8週齡])中，亦發現有異常步行、骨骼肌纖維的萎縮及空泡化、心乳頭肌的變性/壞死/礦物質沉積的案例。]

8.使用的注意事項

藥劑交付時：

需指導泡殼膠膜包裝的藥劑應從泡殼膠膜中取出服用(有因誤食泡殼膠膜，造成堅硬的銳角部份刺入食道黏膜，更甚者穿孔而引發縱膈炎等嚴重併發症的案例)。

9.其他注意事項⁹⁾¹⁰⁾

(1)於動物實驗中，大鼠[12週齡]及稚齡犬[7~8個月齡]有睪丸的病理組織學的變化，在小鼠[11週齡]有發現精子異常。另外，無論上述何種情形皆有因停止投藥而回復或者有回復的傾向。

【藥物動力學】

1.血中濃度

對健康成人8名，以第1天每次1600mg，1日2次，第2天至第6天每次600mg，1日2次(第6天僅投藥1次)，經口投藥(1600mg/600mg BID)的藥物動力學參數如下。

本劑的藥物動力學參數

劑量		C _{max} ^{註2)} (μg/mL)	AUC ^{註2)註3)} (μg·hr/mL)	T _{max} ^{註4)} (hr)	t _{1/2} ^{註5)} (hr)
1600mg/600mg	第1天	64.56 [17.2]	446.09 [28.1]	1.5 [0.75,4]	4.8±1.1
mg BID	第6天	64.69 [24.1]	553.98 [31.2]	1.5 [0.75,2]	5.6±2.3

註2) 幾何平均數 [CV%]

註3) 第1天為 AUC_{0-∞}，第6天為 AUC_t

註4) 中位數 (最小值，最大值)

註5) 平均值±標準差

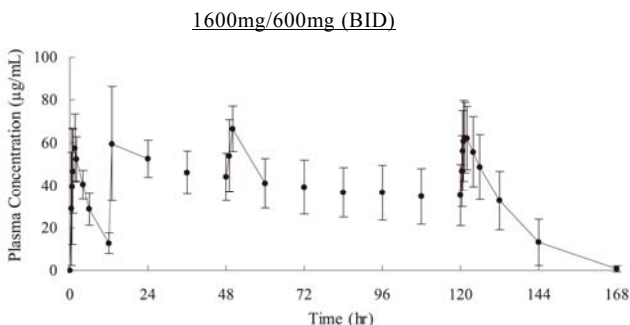


圖1 本劑的血漿中濃度推移 (平均值±標準差)

對一名被認定為幾乎沒有AO活性的健康成人實施本劑反覆經口投藥的7日間，投藥第1天及第7天的原形藥物AUC推定值分別是1452.73 μg·hr/mL及1324.09 μg·hr/mL¹¹⁾。

註6) 第1天第一次1200mg、第2次400mg；第2天開始至第6天每次400mg，1日2次；第7天400mg僅投藥1次。另外，本劑的核准用法及用量為「第1天每次1600mg，1日2次，第2天至第5天每次600mg，1日2次經口投藥」。

2.分布

(非日本人結果)

對健康成人20名，以第1天每次1200mg，1日2次，第2天至第5天每次800mg，1日2次，經口投與本劑(1200mg/800mg BID)^{註7)}時的精液中濃度(幾何平均數)在投藥第3天及投藥終了後2天分別是18.341 μg/mL及0.053 μg/mL，投藥終了後7天則全部的受驗者的精液中濃度皆低於檢驗定量下限(0.02 μg/mL)。又，精液/血漿中濃度比(平均值)於投藥第3天及投藥終了後2天分別是0.53及0.45。

註7) 本劑的核准用法及用量為「第1日兩次口服給藥，每次1600mg；第2日起每日兩次口服給藥，每次600mg，持續4天」。

本劑的血清蛋白結合率於0.3~30 μg/mL的濃度時為53.4~54.4% (體外試驗，離心超過濾法)。

參考：動物的資料¹²⁾

對猴子進行單次的經口投藥¹⁴C-favipiravir時，發現其廣泛地移行到各組織。各組織的放射能濃度在投藥後的0.5小時顯示最高值後，顯示與血漿中放射能濃度平行的推移。投藥後0.5小時的肺內放射能濃度與血漿中濃度比為0.51，投藥後快速地移行到被視為感染部位的呼吸系統組織。又，投藥後腎臟中放射能濃度比血漿中高，與血漿中濃度比為2.66。除了骨頭外，各組織的放射能濃度在投藥後的24小時時降低至最高濃度的2.8%以下。

3.代謝³⁾

本劑無法經由cytochrome P-450 (CYP)代謝，主要是透過aldehyde oxidase (AO)代謝，一部份則透過xanthine oxidase (XO)代謝成經化型態。使用人肝微粒體試驗本劑代謝的結果，經化型態的生成為3.98~47.6 pmol/mg protein/min，AO活性中發現最大12倍的個體差異。另外除經化型態以外，在人體血漿中及尿中發現一種葡萄糖醛酸結合體。

4.排泄¹¹⁾

本劑主要是以經化型態排泄至尿中，原形藥物非常少。對健康成人6名實施本劑的反覆經口投藥^{註8)}七日後，48小時內的原形藥物及經化型態的累積尿中排泄率分別是0.8%及53.1%。

註8) 第1天第一次1200mg、第2次400mg；第2天開始至第6天每次400mg，1日2次；第7天400mg僅投藥1次。另外，本劑的核准用法及用量為「第1日兩次口服給藥，每次1600mg；第2日起每日兩次口服給藥，每次600mg，持續4天」。

5.肝功能障礙患者²⁾

(日本以外的外國人數據)

對於輕度及中度肝功能障礙患者(Child-Pugh分級Class A及B，各6例)投與本劑，第1日為一日2次，每次1200mg口服給藥；第2日起一日2次，每次800mg口服給藥，持續4天(1200mg/800mg BID)^{註9)}時，與相同用法用量投藥給健康成人時相比，在給藥第5天的C_{max}及AUC，於輕度肝機能障礙患者的數值各為約1.6倍及約1.7倍，於中度肝機能障礙患者的數值各為約1.4倍及約1.8倍。

對於重度肝功能障礙患者(Child-Pugh分級Class C，4例)投與本劑，第1日為一日2次，每次800mg口服給藥；第2日至第3日為一日2次，每次400mg口服給藥(800mg/400mg BID)時，與相同用法用量投藥給健康成人時相比，在給藥第3天的C_{max}及AUC數值各為約2.1倍及約6.3倍。

註9) 本劑的核准劑量為「第1日兩次口服給藥，每次1600mg；第2日起每日兩次口服給藥，每次600mg，持續4天。總投藥期間為5天。」

6. 藥物相互作用³⁾⁴⁾

體外：本劑依濃度及時間的變化，不可逆的抑制 AO 活性，又依濃度的高低抑制 CYP2C8。另一方面，本劑並無發現對 XO 的抑制作用，對 CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及 3A4 的抑制作用也很弱。本劑的代謝的經化型態對 CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及 3A4 的抑制作用也很弱。亦無發現對本劑對 CYP 的誘導作用。

臨床相互作用試驗：

與本劑藥物動力學相關併用藥劑的影響

併用藥劑及用量	本劑的用量	例數	投藥時期	本劑的藥物動力學參數比 [90%信賴區間] (併用投藥/單獨投藥)	
				C _{max}	AUC
Theophylline ⁵⁾ 第 1 天~9 天，每次 200mg，1 日 2 次； 第 10 天 200mg，1 日 1 次	第 6 天 600mg 1 日 2 次，第 7~10 天 600mg 1 日 1 次	10	第 6 天	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			第 7 天	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
Oseltamivir ¹³⁾ 第 1 天~5 天 75mg 1 日 2 次，第 6 天 75mg 1 日 1 次	第 5 天 600mg 1 日 2 次，第 6 天 600mg 1 日 1 次	10	第 6 天	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
Raloxifene 第 1~3 天 60mg 1 日 1 次 ¹⁰⁾	第 1 天 1200mg 1 日 2 次，第 2 天 800mg 1 日 2 次、 第 3 天 800mg 1 日 1 次	17	第 1 天	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			第 3 天	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
Hydralazine 第 1、第 5 天 5mg 1 日 1 次	第 1 天第 1 次 1200mg，第 2 次 400mg，第 2~4 天 400mg 1 日 2 次，第 5 天 400mg 1 日 1 次	14	第 1 天	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			第 5 天	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

註 10) 非日本人實驗結果

本劑對於併用藥物的藥物動力學之影響

併用藥劑及用量	本劑的用量	例數	投藥時期	併用藥劑的藥物動力學參 數比[90%信賴區間] (併用投藥/單獨投藥)	
				C _{max}	AUC
Theophylline ⁵⁾ 第 1 天~9 天，每次 200mg 1 日 2 次； 第 10 天 200mg 1 日 1 次	第 6 天 600mg 1 日 2 次，第 7~10 天 600mg 1 日 1 次	10	第 7 天	0.93 [0.85, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]
			第 10 天	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]
Oseltamivir ¹³⁾ 第 1 天~5 天 75mg 1 日 2 次，第 6 天 75mg 1 日 1 次	第 5 天 600mg 1 日 2 次，第 6 天 600mg 1 日 1 次	10	第 6 天	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]
Acetaminophen 第 1、5 天 650mg 1 日 1 次 ¹¹⁾	第 1 天 1200mg 1 日 2 次，第 2~4 天 800mg 1 日 2 次，第 5 天 800mg 1 日 1 次	28	第 1 天	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
			第 5 天	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]
Norethindrone/ethin ylestradiol 複方 第 1~5 天 1mg/0.035mg 1 日 1 次 ¹²⁾	第 1 天 1200mg 1 日 2 次，第 2~4 天 800mg 1 日 2 次，第 5 天 800mg 1 日 1 次	25	第 12 天 ¹²⁾	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			第 12 天 ¹³⁾	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]
Repaglinide 第 13 天 0.5mg 1 日 1 次 ¹¹⁾	第 1 天 1200mg 1 日 2 次，第 2~4 天 800mg 1 日 2 次，第 5 天 800mg 1 日 1 次	17	第 13 天	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
Hydralazine 第 1、第 5 天 5mg 1 日 1 次	第 1 天第 1 次 1200mg，第 2 次 400mg，第 2~4 天 400mg 1 日 2 次，第 5 天 400mg 1 日 1 次	14	第 1 天	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
			第 5 天	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

註 11) 非日本人實驗結果

註 12) Norethindrone

註 13) Ethinylestradiol

【臨床研究】

非日本人結果

以 A 型或 B 型流感病毒感染症患者為對象，進行了設有安慰劑對照組的第 I/II 期試驗 [以第 1 天 1 次 1800 mg，1 日 2 次，之後四天 1 次 800 mg，1 日 2 次實施經口投藥 (1800 mg/800 mg BID) 及第 1 天初次 2400 mg，第 2 次及第 3 次則 1 次 600 mg；之後四天 1 次 600 mg，1 日 3 次經口投藥 (2400 mg/600 mg TID)^{註 14)}]。以罹病期間的主要症狀作為評估標準^{註 15)}，本劑 1800 mg/800 mg BID 組(101 例)與安慰劑對照組(88 例)間，存有統計學上的顯著性差異(p=0.01、Gehan-Wilcoxon test)，但與本劑 2400 mg/600 mg TID 組(82 例)的對比當中，則無發現統計學上的顯著性差異(p=0.414、Gehan-Wilcoxon test)。

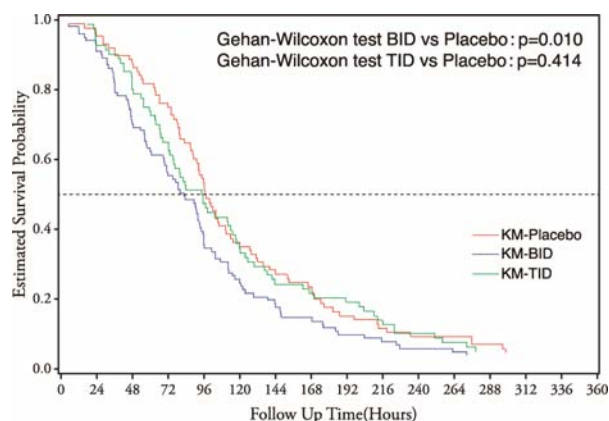


圖 2 流感主要症狀減緩所需時間

註 14) 本劑的核准用法及用量為「第 1 日兩次口服給藥，每次 1600mg；第 2 日起每日兩次口服給藥，每次 600mg，持續 4 天」。

註 15) 流感主要 6 症狀 (咳嗽、咽喉痛、頭痛、鼻塞、肌肉痛、全身倦怠感) 及發燒的症狀持續期間。

執行兩組針對 A 型或 B 型流感患者為對象、並以安慰劑作為對照組的第 III 期試驗 [口服本劑，第一天一天兩次，一次 1800mg，第 2~5 天口服本劑一天兩次，一次 800mg (1800mg/800mg BID)^{註 16)}] 設定流感主要症狀之罹病期間為主要評估指標^{註 17)}，2 試驗 (試驗①及試驗②) 之結果如下：

主要分析結果(ITTI 族群)

	試驗①		試驗②	
	Favipiravir (N=301)	Placebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Placebo (N=169)
事件數	288	306	505	163
中位數 [95% 信賴區 間] (hours)	84.2 [77.1, 95.7]	98.6 [94.6, 107.1]	77.8 [72.3, 82.5]	83.9 [76.0, 95.5]
p-value ^{註 18)}	0.004		0.303	

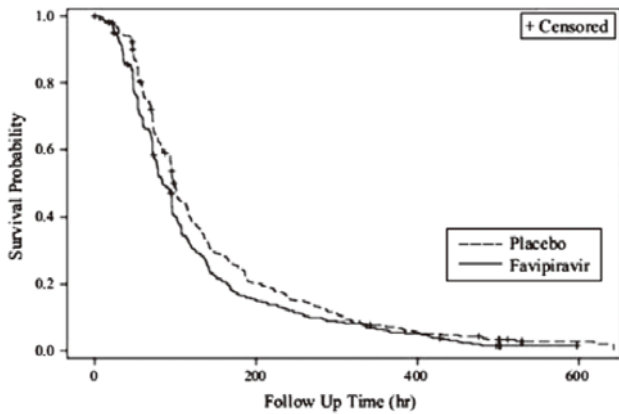


圖 3 以主要評估指標^{註 17}繪製 Kaplan-Meier Plot (ITTI 族群, 試驗①)

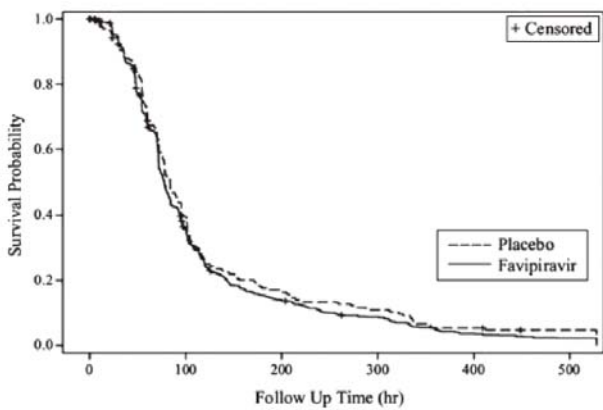


圖 4 以主要評估指標^{註 17}繪製 Kaplan-Meier Plot (ITTI 族群, 試驗②)

註 16) 本劑的核准用法及用量為「第 1 日兩次口服給藥，每次 1600mg；第 2 日起每日兩次口服給藥，每次 600mg，持續 4 天」。

註 17) 指六個主要流感症狀(咳嗽、咽喉痛、頭痛、鼻塞、肌肉痛、全身倦怠感)及發燒症狀被「改善」所經過的時間。「改善」的定義為六個主要流感症狀轉為輕微或消失並且退燒後的狀態持續 21.5 個小時以上。

註 18) Peto-Peto-Prentice test

<參考：全球共同第 III 期試驗 (成人)>

以 A 型或 B 型流感病毒感染症患者為對象，實施了以 oseltamivir phosphate (1 次 75 mg 1 日 2 次，5 天) 為對照的全球共同第 III 期試驗 (與成人、核准用法及用量相異之用法及用量^{註 19)}) [640 例 (日本 467 例，韓國 55 例，台灣 118 例)]。流感主要症狀罹病期間^{註 20)}的中位數 [95%信賴區間] 於本劑群 (377 例) 中為 63.1 [55.5, 70.4] 小時；oseltamivir phosphate 群 (380 例) 中 51.2 [45.9, 57.6] 小時；相對 oseltamivir phosphate 群本劑群的風險比值 [95%信賴區間] 為 0.818 [0.707, 0.948]。未顯示本劑的有效性 (p=0.007, log-rank test)。

註 19) 第 1 天初次 1200 mg、第 2 次 400 mg；第 2 天至第 5 天每次 400 mg，1 日 2 次經口投藥。另，本劑的核准用法及用量為「第 1 天每次 1600 mg，1 日 2 次，第 2 天至第 5 天每次 600 mg，1 日 2 次經口投藥」。

註 20) 臨床試驗投藥開始後流感病毒的主要 7 症狀 (咳嗽、咽喉頭痛、頭痛、鼻塞、發燒、肌肉痛、全身倦怠感) 全部「改善」所需時間 (全部的 score 皆低於「1」以下之

時點)。以患者日誌為基礎，臨床試驗責任醫師及臨床試驗分擔醫師 score 化的流感病毒症狀評定於「1」以下並維持 21.5 小時以上的狀態定義為「改善」。

<參考：海外第 II 期試驗 (成人)>

以 A 型或 B 型流感病毒感染症患者為對象，實施以安慰劑對照組為對照的海外第 II 期試驗 [本劑第 1 天，1 次 1000 mg，1 日 2 次；第 2 天至第 5 天，1 次 400 mg，1 日 2 次經口投藥 (1000 mg/400mg BID)；本劑第 1 天 1 次 1200 mg 1 日 2 次，第 2 天至第 5 天，1 次 800 mg，1 日 2 次，經口投藥 (1200 mg/800 mg BID) 及安慰劑 1 日 2 次經口投藥^{註 21)}]。流感主要症狀罹病期間^{註 22)}的中央值 [95%信賴區間] 於本劑 1000 mg/400 mg BID 組 (88 例) 為 100.4 [82.4, 119.8] 小時；本劑 1200 mg/800 mg BID 組 (121 例) 為 86.5 [79.2, 102.1] 小時；安慰劑對照組 (124 例) 為 91.9 [70.3, 105.4] 小時；與安慰劑對照組的對比中，本劑的無論何種劑量，都無統計學上的顯著性差異 (p>0.05、Gehan-Wilcoxon test、依檢定的多重性 Step-down 法調整)。

註 21) 本劑的核准用法及用量為「第 1 日兩次口服給藥，每次 1600mg；第 2 日起每日兩次口服給藥，每次 600mg，持續 4 天」。

註 22) 流感病毒的主要 6 症狀 (咳嗽、喉嚨痛、頭痛、鼻塞、身體疼痛及疲勞) 全部「改善」所需時間 (全部的 score 皆低於「1」以下之時點) 及發燒症狀於 20 歲以上 65 歲未滿的患者在 38°C 以下，65 歲以上的患者在 37.8°C 以下維持在 21.5 小時以上的狀態。

【藥理學】

1. 體外抗病毒活性^{14) 15)}

本劑對 A 型及 B 型流感病毒實驗室株顯示出其抗病毒活性，其 EC₅₀ 值為 0.014~0.55 µg/mL。

本劑對具 adamantane (amantadine 及 rimantadine)、oseltamivir 及 zanamivir 抗藥性株的季節性 A 型及 B 型流感病毒，其 EC₅₀ 值分別為 0.03~0.94 µg/mL 及 0.09~0.83 µg/mL。

對豬源 A 型及鳥源 A 型高致病性 (H5N1 H7N9 株) 流感病毒 (含 adamantane、oseltamivir 及 zanamivir 抗藥性)，EC₅₀ 值為 0.06~3.53 µg/mL。

對具 adamantane、oseltamivir 及 zanamivir 全部抗藥性的 A 型及 B 型流感病毒，EC₅₀ 值為 0.09~0.47 µg/mL，並未顯示交叉抗藥性。

2. 於動物模型的治療效果^{14) 16) 17) 18) 19)}

於經 A (H7N9)、A (H1N1) pdm09 及 A (H3N2) 流感病毒的小鼠感染模型中，經口投藥 60 mg/kg/日持續 5 日，肺內的病毒量減低。

於經流感病毒 A (H3N2) 及 A (H5N1) 的小鼠感染模型中，經口投藥 30mg/kg/日持續 5 日，顯示有治療效果。另外，於經流感病毒 A (H3N2) 的重複複合型免疫不全 (SCID) 小鼠感染模型，經口投藥 30 mg/kg/日持續 14 日，顯示有治療效果。

3. 作用機轉^{14) 20)}

推測藥物於細胞內被代謝成 ribosyl triphosphate 型態 (favipiravir RTP)，favipiravir RTP 選擇性地阻礙與流感病毒複製相關的 RNA polymerase。對源於人體的 DNA polymerase α、β 及 γ，favipiravir RTP (1000 µmol/L) 並未顯示對 α 的阻礙作用，對 β 則顯示 9.1~13.5%，對 γ 顯示 11.7~41.2% 的阻礙作用。另外，favipiravir RTP 對源於人體的 RNA polymerase II 的阻礙濃度 (IC₅₀ 值) 為 905 µmol/L。

4.抗藥性¹⁴⁾

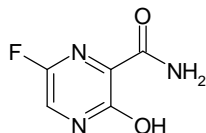
在 favipiravir 存在下，A 型流感病毒持續累代 30 代後，該病毒對 favipiravir 的感受性並未改變，也未發現抗藥性。另外，於全球第 III 期試驗為首的臨床試驗中，尚未出現病毒對本劑產生抗藥性的相關情報。

【物理化學性質】

一般名：Favipiravir

化學名：6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

構造式：



分子式：C₅H₄FN₃O₂

分子量：157.10

性 狀：白色~淡黃色的粉末。略溶於 acetonitrile 及 methanol，難溶於水及酒精(99.5)。

熔 點：187~193℃

**【核准條件】

- 1.建立並適當的實行本劑的醫藥品風險管理計畫。
- 2.因為本劑尚須進一步研究以確定其使用實際狀態的有效性及安全性，應實行適當的上市後風險監測。
- 3.除非衛生主管單位要求否則本劑不得販售。
- 4.銷售本劑時，嚴格的管制銷售及採取必要的安全措施，以避免本劑被使用於治療一般季節性流感。
- 5.只有當病人已被書面告知本劑的效力及風險，並取得他們或家屬的書面同意後，才能經嚴格並適切的評估後，將藥物投給適當的病人。

【包裝】

Avigan 錠 200mg：100 錠 (PTP)

【主要文獻】

- 1) 社內資料 (對睪丸的影響)
- 2) 社內資料 (肝功能障礙患者的藥物動力學)
- 3) 社內資料 (代謝)
- 4) 社內資料 (藥物相互作用)
- 5) 社內資料 (Theophylline 併用試驗)
- 6) 社內資料 (生殖發生毒性試驗・大鼠)
- 7) 社內資料 (生殖發生毒性試驗・小鼠等)
- 8) 社內資料 (毒性試驗・幼小犬等)
- 9) 社內資料 (毒性試驗・犬)
- 10) 社內資料 (睪丸毒性試驗・小鼠等)
- 11) 社內資料 (高用量反覆投藥試驗)
- 12) 社內資料 (體內動態・動物)
- 13) 社內資料 (Oseltamivir 併用試驗)
- 14) Takahashi K, et al. Jpn J Med Pharm Sci. 2011;66:429.
- 15) 社內資料 (抗病毒活性及交叉抗藥性)
- 16) Ito Y, et al. Nature. 2009;460:1021.
- 17) Watanabe T, et al. Nature. 2013;501:551.
- 18) 社內資料 (治療效果・小鼠)
- 19) 社內資料 (治療效果・免疫不全小鼠)
- 20) Furuta Y, et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2005;49:981.

**【文獻請求窗口】

主要文獻所列之公司內部資料，請向下列窗口提出申請。

大正富山醫藥品株式會社 Medical Information Center
〒170-8635 東京都豐島區高田 3-25-1
電話 0120-591-818

代理商：生達化學製藥股份有限公司
地址：73055 台灣台南市新營區土庫里土庫 6 之 20 號
如遇藥品相關問題請洽諮詢服務專線：0800-066-023。
如經發現不良反應，請立即通報藥物不良反應通報中心。

This prescribing information is English translated from original approval for novel or re-emerging influenza virus infections in Japan.

Revised: November 2017 (4th version)

Standard Commodity Classification No. of Japan

87625

Storage: Store at room temperature

Expiration date: Do not use after the expiration date indicated on the package

- INFLUENZA ANTIVIRAL AGENT -

Powerful drug/Prescription drug ^{Note}

Approval No.	22600AMX00533000
Date of listing in the NHI reimbursement price	Not listed in the NHI reimbursement price
Date of initial marketing in Japan	
International birth date	March 2014

AVIGAN Tablets 200mg

Favipiravir

AVIGAN

AVIGAN is a drug the use of which is considered only when there is an outbreak of novel or re-emerging influenza virus infections in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective, and the government decides to use the drug as a countermeasure against such influenza viruses. When administering the drug, obtain the latest information including government's direction of countermeasures against such influenza viruses, and prescribe only to appropriate patients.

AVIGAN has not been used for novel or re-emerging influenza virus infections. Information about adverse reactions and clinical study results in this package insert is based on Japanese clinical studies with dose levels lower than the approved dosage and overseas clinical studies.

WARNINGS


1. Since early embryonic deaths and teratogenicity have been observed in animal studies for AVIGAN, do not administer the drug to women known or suspected to be pregnant (See "CONTRAINDICATIONS" and "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation").
2. When administering AVIGAN to women of child-bearing potential, confirm a negative pregnancy test result before starting the treatment. Explain fully the risks and instruct thoroughly to use most effective contraceptive methods with her partner during and for 7 days after the end of the treatment (See "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation"). If pregnancy is suspected during the treatment, instruct to discontinue the treatment immediately and to consult a doctor.
3. AVIGAN is distributed in sperm¹. When administering the drug to male patients, explain fully the risks and instruct thoroughly to use most effective contraceptive methods in sexual intercourse during and for 7 days after the end of the treatment (men must wear a condom). In addition, instruct not to have sexual intercourse with pregnant women (See "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation" and "PHARMACOKINETICS, 2. Distribution").
4. Prior to the treatment, explain thoroughly the efficacy and risks (including the risk of exposure to fetus) in writing to patients or their family members and obtain their written consent (See "CONTRAINDICATIONS", "2. Important Precautions" and "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation").
5. Examine carefully the necessity of AVIGAN before use.

CONTRAINDICATIONS

(AVIGAN is contraindicated in the following patients.)

1. Women known or suspected to be pregnant (Early embryonic deaths and teratogenicity have been observed in animal studies [See "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation"].)
2. Patients with a history of hypersensitivity to any ingredient of the drug

DESCRIPTION

Brand name	AVIGAN Tablets 200mg
Ingredient/content (Content per tablet)	Favipiravir 200mg
Inactive ingredient	Povidone, colloidal silicon dioxide, low-substituted hydroxypropyl cellulose, crospovidone, sodium stearyl fumarate, hypromellose, titanium dioxide, talc, yellow ferric oxide
Color/dosage form	Light-yellow, film-coated tablet
Appearance	
Size (mm)	Diameter: approx. 8.7 Thickness: approx. 4.3

INDICATIONS

Novel or re-emerging influenza virus infections (limited to cases in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective)

Precautions

1. AVIGAN is a drug the use of which is considered only when there is an outbreak of novel or re-emerging influenza virus infections in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective, and the government decides to use the drug as a countermeasure against such influenza viruses. When administering the drug, obtain the latest information including government's direction of countermeasures against such influenza viruses, and prescribe only to appropriate patients.
2. AVIGAN is not effective against bacterial infections (See "2. Important Precautions").
3. AVIGAN has not been administered to children (See "7. Pediatric Use").

Note: Use only as directed by a physician.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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.

Precautions

The administration should be started promptly after the onset of influenza-like symptoms.

PRECAUTIONS

1. Careful Administration (AVIGAN should be administered with care in the following patients.)

Patients with gout or a history of gout, and patients with hyperuricaemia (Blood uric acid level may increase, and symptoms may be aggravated. [See “4. Adverse Reactions”])

2. Important Precautions

- (1) No clinical study has been conducted to examine the efficacy and safety of AVIGAN with the approved dosage. The approved dosage was estimated based on the results of a placebo-controlled phase I/II clinical study in patients with influenza virus infection and the pharmacokinetic data from Japanese and overseas studies. Increase of plasma level of favipiravir has been reported in patients with liver function impairment in pharmacokinetic study conducted outside of Japan² (See “PHARMACOKINETICS” and “CLINICAL STUDIES”).
- (2) Although the causal relationship is unknown, psychoneurotic symptoms such as abnormal behavior after administration of anti-influenza virus agents including AVIGAN have been reported. For the treatment of children and minors, as a preventive approach in case of an accident due to abnormal behavior such as fall, patients/their family should be instructed that, after the start of treatment with anti-influenza virus agents, (i) abnormal behavior may be developed, and (ii) guardians and others should make an arrangement so that children/minors are not left alone for at least 2 days when they are treated at home. Since similar symptoms associated with influenza encephalopathy have been reported, the same instruction as above should be given.
- (3) Influenza virus infection may be complicated with bacterial infections or may be confused with influenza-like symptoms. In case of bacterial infection or suspected to be bacterial infection, appropriate measures should be taken, such as administration of anti-bacterial agents (See “Precautions” regarding “INDICATIONS”).

3. Drug Interactions^{3,4}

AVIGAN is not metabolized by cytochrome P-450 (CYP), mostly metabolized by aldehyde oxidase (AO), and partly metabolized by xanthine oxidase (XO). The drug inhibits AO and CYP2C8, but does not induce CYP (See “PHARMACOKINETICS”).

Precautions for co-administration

(AVIGAN should be administered with care when co-administered with the following drugs.)

Drugs	Signs, Symptoms, and Treatment	Mechanism and Risk Factors
Pyrazinamide	Blood uric acid level increases. When pyrazinamide 1.5g once daily and AVIGAN 1200 mg /400 mg BID were administered, the blood uric acid level was 11.6 mg/dL when pyrazinamide was administered alone, and 13.9 mg/dL in combination with AVIGAN.	Reabsorption of uric acid in the renal tubule is additively enhanced.
Repaglinide	Blood level of repaglinide may increase, and adverse reactions to repaglinide may occur.	Inhibition of CYP2C8 increases blood level of repaglinide.
Theophylline ⁵	Blood level of AVIGAN may increase, and adverse reactions to AVIGAN may occur.	Interaction with XO may increase blood level of AVIGAN.
Famciclovir Sulindac	Efficacy of these drugs may be reduced.	Inhibition of AO by AVIGAN ³ may decrease blood level of active forms of these drugs.

4. Adverse Reactions

AVIGAN has never been administered with the approved dosage. In Japanese clinical studies and the global phase III study (studies conducted with dose levels lower than the approved dosage), adverse reactions were observed in 100 of 501 subjects (19.96%) evaluated for the safety (including abnormal laboratory test values). Major adverse reactions included increase of blood uric acid level in 24 subjects (4.79%), diarrhoea in 24 subjects (4.79%), decrease of neutrophil count in 9 subjects (1.80%), increase of AST (GOT) in 9 subjects (1.80%), increase of ALT (GPT) in 8 subjects (1.60%) (See “CLINICAL STUDIES”).

(1) Clinically significant adverse reactions (similar drugs)

The following clinically significant adverse reactions have been reported with other anti-influenza virus agents. Patients should be carefully monitored, and if any abnormality is observed, the treatment should be discontinued and appropriate measures should be taken.

1. Shock, anaphylaxis
2. Pneumonia
3. Hepatitis fulminant, hepatic dysfunction, jaundice
4. Toxic epidermal necrolysis (TEN), oculomucocutaneous syndrome (Stevens-Johnson syndrome)
5. Acute kidney injury
6. White blood cell count decreased, neutrophil count decreased, platelet count decreased
7. Neurological and psychiatric symptoms (consciousness disturbed, abnormal behavior, delirium, hallucination, delusion, convulsion, etc.)
8. Colitis haemorrhagic

(2) Other adverse reactions ^{Note 1}

If the following adverse reactions occur, appropriate measures should be taken according to the symptoms.

	≥ 1%	0.5 - < 1%	< 0.5%
Hypersensitivity		Rash	Eczema, pruritus
Hepatic	AST (GOT) increased, ALT (GPT) increased, γ -GTP increased		Blood ALP increased, blood bilirubin increased
Gastrointestinal	Diarrhoea (4.79%)	Nausea, vomiting, abdominal pain	Abdominal discomfort, duodenal ulcer, haematochezia, gastritis
Hematologic	Neutrophil count decreased, white blood cell count decreased		White blood cell count increased, reticulocyte count decreased, monocyte increased
Metabolic disorders	Blood uric acid increased (4.79%), blood triglycerides increased	Glucose urine present	Blood potassium decreased
Respiratory			Asthma, oropharyngeal pain, rhinitis, nasopharyngitis
Others			Blood CK (CPK) increased, blood urine present, tonsil polyp, pigmentation, dysgeusia, bruise, vision blurred, eye pain, vertigo, supraventricular extrasystoles

Note 1 Adverse reactions observed in Japanese clinical studies and the global phase III clinical study (studies conducted with dose levels lower than the approval dosage).

5. Use in the Elderly

Since the elderly often have reduced physiological functions, AVIGAN should be administered with care to them by monitoring their general conditions.

6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation^{6,7}

(1) Do not administer AVIGAN to women known or suspected to be pregnant.

(Early embryonic deaths [rats] and teratogenicity [monkeys, mice, rats and rabbits] have been observed in animal studies with exposure levels similar to or lower than the clinical exposure.)

(2) When administering AVIGAN to lactating women, instruct to stop lactating.

(The major metabolite of AVIGAN, a hydroxylated form, was found to be distributed in breast milk.)

7. Pediatric Use⁸

AVIGAN has not been administered to children.

(In a one month study with juvenile dogs [8 weeks old], death cases have been reported after day 20 with a dosage [60 mg/kg/day] which was lower than the lethal dosage for young dogs [7 to 8 months old]. In juvenile

animals [6-day-old rats and 8-week-old dogs], abnormal gait, atrophy and vacuolation of skeletal muscular fiber, degeneration/necrosis/mineralization of papillary muscle have been reported.)

8. Precautions concerning Use

Precautions regarding dispensing:

For drugs that are dispensed in a press-through package (PTP), patients should be instructed to remove the drug from the package prior to use. (It has been reported that, if the PTP sheet is swallowed, the sharp corners of the sheet may puncture the esophageal mucosa, resulting in severe complications such as mediastinitis.)

9. Other Precautions^{9,10}

In animal studies, histopathological changes of testis in rats (12 weeks old) and young dogs (7 to 8 months old), and abnormal findings of sperm in mice (11 weeks old) have been reported. Recovery or tendency of recovery has been observed in those studies after the administration was suspended.

PHARMACOKINETICS

1. Blood Concentrations

The following table shows pharmacokinetic parameters of favipiravir after an oral administration in 8 healthy adults at 1600 mg twice daily for 1 day, then 600 mg twice daily for 4 days followed by 600 mg once daily for 1 day (1600 mg/600 mg BID).

Pharmacokinetic parameters of favipiravir

Dosage		C _{max} ^{Note 2} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{Note 2, 3} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{max} ^{Note 4} (hr)	T _{1/2} ^{Note 5} (hr)
1600 mg/ 600 mg BID	Day 1	64.56 (17.2)	446.09 (28.1)	1.5 (0.75, 4)	4.8 \pm 1.1
	Day 6	64.69 (24.1)	553.98 (31.2)	1.5 (0.75, 2)	5.6 \pm 2.3

Note 2 Geometric mean (CV%)

Note 3 Day 1: AUC_{0- ∞} , Day 6: AUC₇

Note 4 Median (minimum, maximum)

Note 5 Mean \pm SD

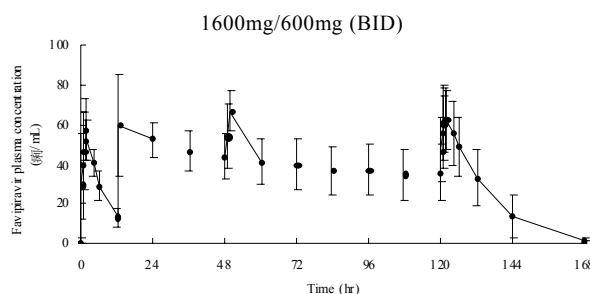


Figure 1 Time course of plasma concentration of favipiravir (mean \pm SD)

Following multiple oral administration of favipiravir for 7 days ^{Note 6} to an healthy adult who appeared to have little AO activity, the estimated AUC of unchanged drug was 1452.73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ on Day 1 and 1324.09 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ on Day 7¹¹.

Note 6 1200 mg + 400 mg on Day 1, then 400 mg twice daily on Days 2 to 6 followed by 400 mg once daily on Day 7. The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

2. Distribution

Results in non-Japanese

When favipiravir was orally administered to 20 healthy adult male subjects at 1200 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days (1200 mg/800 mg BID) ^{Note 7}, the geometric mean concentration of the drug in semen was 18.341 µg/mL on Day 3, and 0.053 µg/mL on the second day after the treatment. The semen levels became below the limit of quantification (0.02 µg/mL) in all subjects in 7 days after the end of the treatment. The mean ratio of the drug concentration in semen to that in plasma was 0.53 on Day 3 and 0.45 on the second day after the treatment.

Note 7 The approved dosage of favipiravir is “1600mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

The serum protein binding ratio was 53.4 to 54.4% (*in vitro*, centrifugal ultrafiltration) at 0.3 to 30 µg/mL.

Reference: Animal data¹²

When a single dose of ¹⁴C-favipiravir was orally administered to monkeys, it was distributed broadly in tissues. Radioactivity of each tissue peaked in 0.5 hours after the administration and changed in parallel with the radioactivity in plasma. The ratio of radioactivity in lung tissues to that in plasma was 0.51 in 0.5 hours after the administration, and the drug was distributed rapidly to respiratory tissues which were considered infection site. Radioactivity in kidney was higher than that in plasma, with a ratio of 2.66. Radioactivity in each tissue, except bones, decreased to ≤2.8% of the peak within 24 hours after the administration.

3. Metabolism³

Favipiravir was not metabolized by cytochrome P-450 (CYP), mostly metabolized by aldehyde oxidase (AO), and partly metabolized to a hydroxylated form by xanthine oxidase (XO). In studies using human liver microsomes, formation of the hydroxylate ranged from 3.98 to 47.6 pmol/mg protein/min, with an inter-individual variation of AO activity by 12 times at maximum. A glucuronate conjugate was observed in human plasma and urine as a metabolite other than the hydroxylated form.

4. Excretion¹¹

Favipiravir was mainly excreted as a hydroxylated form into the urine, and little amount unchanged drug was observed. In an oral 7 day multiple dose study ^{Note 8} with 6 healthy adults, cumulative urinary excretion ratio of the unchanged drug and the hydroxylated form was 0.8% and 53.1%, respectively, during 48 hours after the last administration.

Note 8 1200 mg + 400 mg on Day 1, then 400 mg twice daily on Days 2 to 6 followed by 400 mg once daily on Day 7. The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

5. Patients with liver function impairment² (foreign data)

When favipiravir was orally administered to subjects with mild and moderate liver function impairment (Child-Pugh classification A and B, 6 subjects each) at 1200 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days (1200 mg/800 mg BID) ^{Note 9}, compared to healthy adult subjects, C_{max} and AUC at day 5 were approximately 1.6 fold and 1.7 fold, respectively in subjects with mild liver

function impairment, and 1.4 fold and 1.8 fold, respectively in subjects with moderate liver function impairment.

When favipiravir was orally administered to subjects with severe liver function impairment (Child-Pugh classification C, 4 subjects) at 800 mg twice daily for 1 day followed by 400 mg twice daily for 2 days (800 mg/400 mg BID) ^{Note 9}, compared to healthy adult subjects, C_{max} and AUC at day 3 were approximately 2.1 fold and 6.3 fold, respectively.

Note 9 The approved dosage of favipiravir is “1600mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”

6. Drug Interactions^{3,4}

In vitro: Favipiravir inhibited irreversibly AO in a dose and time dependent manner, and inhibited CYP2C8 in a dose dependent manner. There were no inhibitory activity to XO, and weak inhibitory activity to CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4. The hydroxylated metabolite showed weak inhibitory activity to CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4. Inductive effect of favipiravir on CYP was not observed.

Drug-drug Interaction Clinical Studies:

Effects of co-administered drugs on pharmacokinetics of favipiravir

Co-administrated drug and dosage	Favipiravir dosage	n	Time of dosing	Parameter ratio for favipiravir (90% CI) (Co-administered/single administered)	
				C _{max}	AUC
Theophylline ⁵ 200mg twice daily on Days 1 to 9, 200mg once daily on Day 10	600mg twice daily on Day 6, 600mg once daily on Days 7 to 10	10	Day 6	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			Day 7	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
Oseltamivir ¹³ 75mg twice daily on Days 1 to 5, 75mg once daily on Day 6	600mg twice daily on Day 5, 600mg once daily on Day 6	10	Day 6	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
Raloxifene 60mg once daily on Days 1 to 3 ^{Note 10}	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Day 2, 800mg once daily on Day 3	17	Day 1	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			Day 3	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
Hydralazine 5mg once daily on Day 1 and Day 5	1200mg/400mg on Day 1, 400mg twice daily on Days 2 to 4, 400mg once daily on Day 5	14	Day 1	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			Day 5	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

Note 10 Results in non-Japanese

Effects of favipiravir on pharmacokinetics of co-administered drugs

Co-administrated drug and dosage	Favipiravir dosage	n	Time of dosing	Parameter ratio for co-administered drug [90% CI] (Co-administered/single administered)	
				C _{max}	AUC
Theophylline ⁵ 200mg twice daily on Days 1 to 9, 200mg once daily on Day 10	600mg twice daily on Day 6, 600mg once daily on Days 7 to 10	10	Day 7	0.93 [0.85, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]
			Day 10	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]
Oseltamivir ¹³ 75mg twice daily on Days 1 to 5, 75mg once daily on Day 6	600mg twice daily on Day 5, 600mg once daily on Day 6	10	Day 6	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]
Acetaminophen 650mg once daily on Day 1 and Day 5 ^{Note 11}	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Days 2 to 4, 800mg once daily on Day 5	28	Day 1	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
			Day 5	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]

Norethindrone/ Ethinylestradiol combination 1mg/0.035mg once daily on Days 1 to Day 5 Note 11	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Days 2 to 4, 800mg once daily on Day 5	25	Day 12 Note 12	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			Day 12 Note 13	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]
Repaglinide 0.5mg once daily on Day 13 Note 11	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Days 2 to 4, 800mg once daily on Day 5	17	Day 13	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
Hydralazine 5mg once daily on Day 1 and Day 5	1200mg/400mg on Day 1, 400mg twice daily on Days 2 to 4, 400mg once daily on Day 5	14	Day 1	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
			Day 5	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

Note 11 Results in non-Japanese

Note 12 Norethindrone

Note 13 Ethinylestradiol

CLINICAL STUDIES

Results in non-Japanese

A placebo-controlled phase I/II study in type A or type B influenza patients was conducted (1800 mg/800 mg BID, oral administration of favipiravir 1800 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days; 2400 mg/600 mg TID, oral administration of favipiravir 2400mg + 600 mg + 600 mg for 1 day followed by 600 mg three times daily for 4 days)^{Note 14}. With regards to the primary endpoint^{Note 15}, favipiravir 1800 mg/800 mg BID (101 patients) demonstrated significant difference in time to alleviation of influenza symptoms compared to placebo (88 patients) (p=0.01, Gehan-Wilcoxon test), but favipiravir 2400 mg/600 mg TID (82 patients) failed to demonstrate significant difference (p=0.414, Gehan-Wilcoxon test).

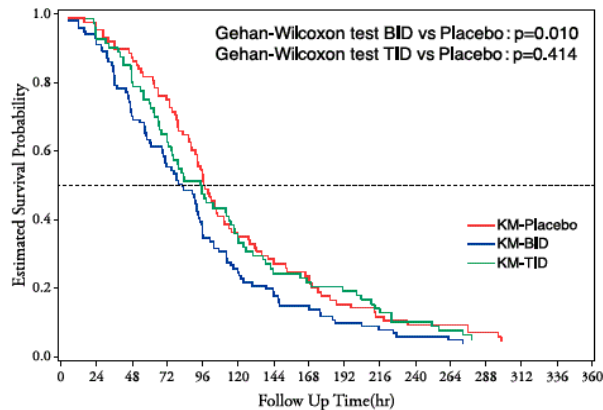


Figure 2 Time to alleviation of influenza symptoms

Note 14 The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

Note 15 Time required to alleviate 6 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, body aches and pains, fatigue [tiredness]) and body temperature

Two placebo-controlled phase III studies in type A or type B influenza patients (oral administration of favipiravir 1800 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days [1800 mg/800 mg BID])^{Note 16} with the primary endpoint: the time required to alleviate primary influenza symptoms^{Note 17}, were conducted (Study1 and Study2). The results are as follows.

Results of primary analysis (ITTI population)

	Study1		Study2	
	Favipiravir (N=301)	Placebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Placebo (N=169)
Number of events	288	306	505	163
Median [95% CI] (hours)	84.2 [77.1, 95.7]	98.6 [94.6, 107.1]	77.8 [72.3, 82.5]	83.9 [76.0, 95.5]
p-value ^{Note 18}	0.004		0.303	

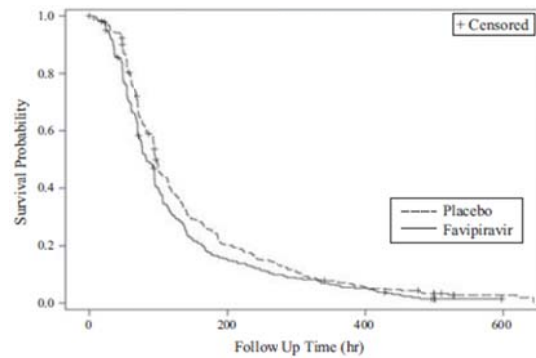


Figure 3 Kaplan-Meier Plot with regard to primary endpoint^{Note 17} (ITTI population, Study1)

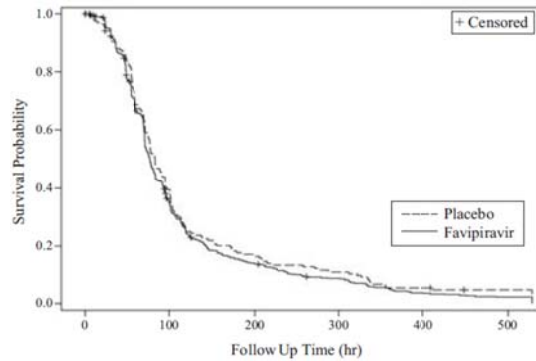


Figure 4 Kaplan-Meier Plot with regard to primary endpoint^{Note 17} (ITTI population, Study2)

Note 16 The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”

Note 17 Time required to alleviate 6 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, body aches and pains, fatigue [tiredness]) and resolution of fever. Alleviation was defined as all of the 6 influenza symptoms had been either absent or mild and fever had resolved, with both maintained for at least 21.5 hours.

Note 18 Peto-Peto-Prentice test

Reference: Global phase III clinical study (adults)

A global phase III clinical study of favipiravir (the dosage^{Note 19} was different from the approved dosage for adults) versus oseltamivir phosphate (75 mg twice daily for 5 days) was conducted in patients with type A or type B influenza (640 patients [467 patients in Japan, 55 patients in Korea, and 118 patients in Taiwan]). The median time (95% CI) to alleviation of primary influenza symptoms^{Note 20} was 63.1 hours (55.5, 70.4) for favipiravir group (377 patients) and 51.2 hours (45.9, 57.6) for oseltamivir phosphate group (380 patients). The hazard ratio (95% CI) of favipiravir to oseltamivir phosphate for time to alleviation of primary influenza symptoms was 0.818 (0.707, 0.948), and the efficacy of favipiravir was not demonstrated (p=0.007, log-rank test).

Note 19 1200 mg + 400 mg on Day 1 followed by 400 mg twice daily for 4 days. The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600mg orally twice daily for 4 days”.

Note 20 Time required for 7 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, fatigue [tiredness]) to alleviate after the start of study drug administration (the time point when all symptoms were scored 1 or below). “Alleviation” was defined as the state where all of the scores graded by the investigator based on the record of the patient diary remain unchanged for 21.5 hours or longer after all of the scores decrease to 1 or below.)

Reference: Phase II clinical study in non-Japanese (adults)

A placebo-controlled phase II study of favipiravir was conducted in patients with type A or type B influenza (1000 mg/400 mg BID, oral administration of favipiravir 1000 mg twice daily for 1 day followed by 400 mg twice daily for 4 days; 1200 mg/800 mg BID,

oral administration of favipiravir 1200 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days; placebo, twice daily) ^{Note 20}. The median time (95% CI) to alleviation of primary influenza symptoms ^{Note 21} was 100.4 hours (82.4, 119.8) for 1000 mg/400 mg BID group (88 patients), 86.5 hours (79.2, 102.1) for 1200 mg/800 mg BID group (121 patients), and 91.9 hours (70.3, 105.4) for placebo group (124 patients). There was no statistically significant difference between either favipiravir group and placebo group ($p>0.05$, Gehan-Wilcoxon test; A step-down approach was used to regulate the overall type I error rate for the multiple comparisons).

Note 19 The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

Note 20 Time required to “alleviate” 6 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, body aches and pains, fatigue [tiredness]) and body temperature, where alleviation was defined as the state where all of the scores and temperature remain unchanged for 21.5 hours or longer after all of the scores decrease to 1 or below and temperature returned to less than 38.0°C for 20 to <65 years old and less than 37.8°C for patients ≥ 65 years old.

PHARMACOLOGY

1. *In vitro* antiviral activity^{14, 15}

Favipiravir showed antiviral activity against type A and type B influenza virus laboratory strains with an EC₅₀ of 0.014–0.55 µg/mL.

The EC₅₀ against seasonal type A and type B influenza viruses including strains resistant to adamantane (amantadine and rimantadine), oseltamivir or zanamivir was 0.03–0.94 and 0.09–0.83 µg/mL, respectively.

The EC₅₀ against type A influenza viruses (including strains resistant to adamantane, oseltamivir or zanamivir) such as swine-origin type A and avian-origin type A including highly-pathogenic strains (including H5N1 and H7N9) was 0.06–3.53 µg/mL.

The EC₅₀ against type A and type B influenza viruses resistant to adamantane, oseltamivir and zanamivir was 0.09–0.47 µg/mL, and no cross resistance was observed.

2. Therapeutic effect in animal models^{14, 16, 17, 18, 19}

In mouse infection models inoculated with influenza viruses A (H7N9), A (H1N1) pdm09 or A (H3N2), decrease of virus titers in lung tissues was observed by a 5-day oral administration of favipiravir with a dose of ≤ 60 mg/kg/day.

In mouse infection models inoculated with influenza viruses A (H3N2) or A (H5N1), therapeutic effect was observed by a 5-day oral administration of favipiravir with a dose of 30 mg/kg/day.

In a SCID mouse infection model inoculated with an influenza virus A (H3N2), therapeutic effect was observed by a 14-day oral administration of favipiravir with a dose of 30 mg/kg/day.

3. Mechanism of action^{14, 20}

It is considered that favipiravir is metabolized in cells to a ribosyl triphosphate form (favipiravir RTP) and that favipiravir RTP selectively inhibits RNA polymerase involved in influenza viral replication. With regards to the activity against human DNA polymerases α , β and γ , favipiravir RTP (1000 µmol/L) showed no inhibitory effect on α , 9.1–13.5% inhibitory effect on β and 11.7–41.2% inhibitory effect on γ . Inhibitory concentration (IC₅₀) of favipiravir RTP on human RNA polymerase II was 905 µmol/L.

4. Resistance¹⁴

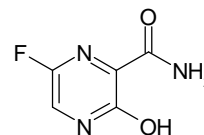
No change of susceptibility of type A influenza viruses to favipiravir was observed after 30 passages in the presence of favipiravir, and no resistant viruses have been selected. In clinical studies including the global phase III study, information about emergence of favipiravir-resistant influenza viruses has not been obtained.

PHYSICOCHEMISTRY

Nonproprietary name: Favipiravir

Chemical name: 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

Structure formula:



Molecular formula: C₅H₄FN₃O₂

Molecular weight: 157.10

Description: Favipiravir is a white–light yellow powder. It is sparingly soluble in acetonitrile and methanol, slightly soluble in water and ethanol (99.5).

Melting point: 187–193°C

CONDITIONS FOR APPROVAL

1. Establish and appropriately implement a risk management plan.
2. Since further investigation regarding the efficacy and safety of the drug under utilization is required, conduct an appropriate post marketing surveillance.
3. Do not market the drug unless the Minister of Health, Labour and Welfare requests.
4. When marketing the drug, implement strict distribution management and thorough safety measures so that the drug would not be used for seasonal influenza viral infectious diseases.
5. Take strict and proper measures so that the drug is administered only to patients who are considered appropriate to take the drug only when they are explained in advance about the efficacy and risk in writing and they or their family consent in writing.

PACKAGING

AVIGAN Tablets 200mg: boxes of 100 tablets in press-through packages

REFERENCES

1. In-house document (Effects on the testis)
2. In-house document (Pharmacokinetics in patients with liver function impairment)
3. In-house document (Metabolism)
4. In-house document (Drug interactions)
5. In-house document (Study of combination therapy with theophylline)
6. In-house document (Reproductive and developmental toxicity study/rats)
7. In-house document (Reproductive and developmental toxicity study/mice, etc.)
8. In-house document (Toxicity study/juvenile dogs, etc.)
9. In-house document (Toxicity study/dogs)
10. In-house document (Testicular toxicity study/mice, etc.)
11. In-house document (High dose repeated administration study)
12. In-house document (*In vivo* kinetics/animal)
13. In-house document (Study of combination therapy with oseltamivir)
14. Takahashi K, et al. *Jpn J Med Pharm Sci.* 2011;66:429.
15. In-house document (Antiviral activity and cross resistance)
16. Ito Y, et al. *Nature.* 2009;460:1021.
17. Watanabe T, et al. *Nature.* 2013;501:551.
18. In-house document (Therapeutic effect/mice)
19. In-house document (Therapeutic effect/immune-deficient mice)
20. Furuta Y, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49:981.

REQUEST FOR LITERATURE SHOULD BE MADE TO:

Please request for the in-house documents cited in the REFERENCES to the following company:

Medical Information Center

Taisho Toyama Pharmaceutical Co., Ltd.

3-25-1, Takada, Toshima-ku, Tokyo 170-8635, Japan

Toll-Free: 0120-591-818

Distributed by:

Taisho Toyama Pharmaceutical Co., Ltd.

3-25-1, Takada, Toshima-ku, Tokyo 170-8635, Japan

Manufactured and Marketed by:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.

2-5, Nishishinjuku 3-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan