

平成 29 年 3 月 27 日

新型インフルエンザ対策におけるファビピラビルのあり方について（案）

厚生科学審議会感染症部会
新型インフルエンザ対策に関する小委員会

1. 経緯

- 平成 26 年 3 月、抗インフルエンザウイルス薬として、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、既存薬が無効又は効果が不十分な場合で、国が使用すると判断した場合のみ使用することとして、追加の臨床試験を行い、結果を報告する等の承認条件を付された上で、薬事承認された。
- 平成 27 年 9 月、厚生科学審議会感染症部会において、ファビピラビル（アビガン®）について議論の整理が行われ、薬事承認条件で付されている臨床試験における安全性及び有効性のデータが揃い次第、引き続き備蓄の是非等について検討すると取りまとめられた。
- 平成 28 年 10 月に、臨床試験における安全性及び有効性のデータが提出されたのを受け、同年 11 月から医療・医薬品作業班会議において、議論を開催し、本作業班会議の報告を受け、平成 29 年 2 月から新型インフルエンザ対策に関する小委員会において、議論を重ねた。

2. 議論のまとめ

- 作業班会議における新型インフルエンザ対策における本剤のあり方に関する議論を基に、本委員会で、以下のとおり整理した。

○本剤の使用の判断・基準

- ・ 本剤を使用する可能性があるのは、原則、感染力・病原性の強い新型インフルエンザが発生し、かつ、ノイラミニダーゼ阻害薬 4 剤（オセルタミビル（タミフル®）、ザナミビル（リレンザ®）、ラニナミビル（イナビル®）、ペラミビル（ラピアクタ®））全てに対して耐性がみられるような場合ではないか。
- ・ 国は、新型インフルエンザ発生後速やかに、感染力、病原性、抗インフルエンザ薬の耐性・感受性に関する疫学情報、ウイルス学的情報、臨床医学的情報を収集し、総合的なリスク分析に努め、速やかに本剤を使用するか否か判断をする必要があるのではないかと。なお、国における本剤の使用の判断を迅速にするために、専門家の意見を新型インフルエンザ発生後速やかに聴く等の手順をあらかじめ決めておくべきではないか。

○備蓄の必要性

- ・ ノイラミニダーゼ阻害薬 4 剤全てに耐性を示すウイルス株が出現するリスクは低いと、出現する可能性は否定できないため、備蓄している既存のノイラミニダーゼ阻害薬と作用機序の異なる本剤は、既存薬の備蓄とは別に備蓄する必要があるのではないかと。

- ・ 本剤は、市場に流通しておらず、製造に数ヶ月かかることから、製剤として備蓄し、一定量は直ちに備蓄を実施する必要があるのではないかな。
- ・ 本剤は、胎児における催奇形性が懸念される薬剤であることから、厳格な流通管理を行いつつ、必要時には迅速に供給するため、国が備蓄すべきではないかな。なお、保管は、リスク分散及び迅速に供給できるよう調整を行うべきではないかな。
- ・ 備蓄量は、以下の投与対象者を踏まえて検討してはどうか。

○投与対象者

- ・ 本剤の投与対象者は、患者のリスク・ベネフィットを考慮しつつ、免疫抑制状態にある患者等のハイリスクグループの成人で、かつ重症患者及び重症化することが予想される患者に限定するべきでないかな。なお、本剤の催奇形性を踏まえ、妊婦への投与は禁忌とするべきではないかな。また、小児に対する本剤の安全性及び有効性については未確認であることから、現時点では小児に使用すべきではないのではないかな。
- ・ 本剤の安全性及び有効性の知見が限られていることを踏まえて、新型インフルエンザ発生初期は、感染症指定医療機関に入院した患者に限定するべきではないかな。

○診療ガイドラインや知見の集積の必要性

- ・ 本剤の催奇形性等の安全性に懸念があることや、現在までに得られている安全性及び有効性の知見を踏まえ、新型インフルエンザ発生前に、新型インフルエンザ発生時の使途、投与対象者、投与方法等を示す診療ガイドラインを作成するべきではないかな。
- ・ 本剤の安全性及び有効性の臨床的な知見が限られていることから、新型インフルエンザ発生後速やかに、安全性及び有効性の知見・情報を集積する体制（臨床試験等）を整備し、新たに得られた知見・情報を基に、診療ガイドラインを適宜見直すべきではないかな。

【補足】

本剤の使用の判断・基準

- ◇ 本剤は、平成 26 年 3 月に、抗インフルエンザウイルス薬として、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、既存薬が無効又は効果が不十分な場合で、国が使用すると判断した場合のみ使用することとして、薬事承認されている。催奇形性の懸念や限られた安全性及び有効性に関する知見（※）を踏まえると、現時点では、ノイミニダーゼ阻害薬に耐性になった場合に、患者への投与が行われる可能性がある。
- ※ 平成 28 年 10 月に提出された本剤の米国における臨床試験（US316 試験、US317 試験）では、インフルエンザ 6 症状と発熱（体温 38 度以上）の消失までの時間を、主要評価項目として評価している。US316 試験では、インフルエンザ 6 症状と発熱消失までの時間が、プラセボと比較して 14.4 時間、有意に短縮していたが、US317 試験では 6.1 時間の短縮であり、有意な差ではなく、2 つの臨床試験で一貫した結果ではなかった。
- ◇ タミフル®とラピアクタ®については、季節性インフルエンザの耐性ウイルスが極めて少ない割合ではあるが既に出現している一方、現時点ではリレンザ®とイナビル®には耐性ウイルスが出にくいと考えられる。一方、耐性ウイルスであっても、抗インフルエン

ザウイルス薬に対する感受性低下の程度が低い場合など、臨床的效果に大きな違いがない場合もあるため、疫学、ウイルス学、臨床医学的な知見を総合的に勘案することが重要である。

- ◇ 多剤耐性ウイルスは、薬剤に耐性化した遺伝子変異の影響で野生株に比べ感染伝播効率は低下する。そのため、多剤耐性ウイルスが自然発生する場合を仮定すると、複数の薬剤耐性遺伝子変異に加え、感染伝播効率の維持のための新たな遺伝子変異が必要である。これらの複数の遺伝子変異が短期間で起こる可能性は低い。以上より、初めから多剤耐性ウイルスが流行する可能性は低いと考えられる。一方、バイオテロ等により、初めから多剤耐性ウイルスが発生する場合も想定すべきである。
- ◇ 免疫異常症あるいは免疫抑制剤の投与をしている等の免疫抑制状態にある患者は、免疫機能が低下していることから、体内のウイルスが排除されにくく、ウイルス増殖が長引くことがあるため、耐性ウイルスが出現しやすい。一般的に、耐性ウイルスは出現当初は伝播能力が低く、直ちに拡大することは考えにくい。しかし、稀に感染伝播能力を補完する別の遺伝子変異を獲得し、広く感染伝播する可能性は否定できない。
- ◇ 本剤の使用の判断については、安全性及び有効性に関する知見が限られていることから、慎重に行われるべきである。新型インフルエンザ発生初期に、新型インフルエンザ対策に関する小委員会等に属する専門家において、疫学、ウイルス学、臨床医学的な観点から総合的にリスク分析を行うことが必要ではないか。

備蓄の必要性

- ◇ 耐性ウイルスの出現への対応として、多種類の薬剤や本剤のように作用機序の異なる薬剤（※）の存在は、臨床的観点から重要と考える。
 - ※ 本剤は、既存のノイラミニダーゼ阻害薬と違い、ウイルスの遺伝子複製を抑制することでインフルエンザウイルスの増殖を阻害（RNA ポリメラーゼ阻害薬）。
- ◇ 本剤は、平時は市場に流通しておらず、また製剤化に数ヵ月かかる可能性を踏まえ、新型インフルエンザ発生時に本剤が必要と判断された場合においては、本剤を使用する医療機関への供給が、適時・迅速に行われるよう、危機管理に適した保管・流通体制を整備する必要がある。
- ◇ なお、現在、ノイラミニダーゼ阻害薬と作用機序の異なる3つの薬剤（S-033188、NTZ、DAS181）の臨床試験が進行中である。新たな抗インフルエンザウイルス薬の開発状況については、引き続き、今後の新型インフルエンザ対策に資するかどうか注視する必要がある。

投与対象者

- ◇ 本剤は、抗インフルエンザウイルス薬として一定度の有効性が期待できる。一方で、本剤は、多数の投与実績がある既存の抗インフルエンザウイルス薬に比べて、安全性及び有効性の知見が少ないことから、現時点においては、投与対象者については、リスク・ベネフィットバランスを考慮して限定するべきである。免疫抑制状態にあるインフルエンザ患者は、免疫機能が低下していることから、ウイルスが排除されにくく、体内でのウイルス増殖が長引くことがあるため、耐性ウイルスが出現しやすい。また、免疫機能が低下していることから、ウイルスがより増殖・浸潤し、肺炎等が重症化する可能性が高いと考える。

- ◇ 全動物試験（マウス、ラット、ウサギ、サル）で催奇形性が認められており、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に対する催奇形性が、最も懸念される問題である。妊婦は、一般に、インフルエンザウイルスに感染すると、重症化しやすい傾向にあるが、本剤の胎児に対する催奇形性のリスクを上回る治療効果が確認されていないことから、原則、本剤の妊婦への投与は禁忌とすべきと考える。なお、本剤の胎児に対する催奇形性については、知見が限られている現状では、妊娠初期の胎児への影響のみでなく、妊娠後期まで考慮すべきと考える。
- ◇ 小児に対する本剤の安全性及び有効性については未確認であることから、現時点では成人に対してのみ投与可とすべきと考える。
- ◇ ハイリスクグループへの重症化予防効果、重症患者への治療効果や粉碎・懸濁等の経口以外の投与方法における安全性及び有効性については未確認であることから、使用する場合には留意が必要ではないか。
- ◇ 本剤は、経口投与薬で内服量が多いため、重症化した患者に経口投与するのは難しいのではないか。
- ◇ 本剤の安全性及び有効性の知見が限られていることを踏まえて、新型インフルエンザ発生初期における本剤の供給は、新型インフルエンザに対する診療が適切に実施され、安全性及び有効性に関する知見の集積が適切に行われるよう、感染症の専門家が従事しており、感染症に対する診療体制が整備されている医療機関である感染症指定医療機関に限定する。

診療ガイドラインや知見の集積の必要性

- ◇ 本剤の安全性及び有効性を踏まえ、事前に診療ガイドライン等で本剤の投与適応者や投与方法等について、具体的な指針を示す必要があるが、個別の患者の状況に応じた迅速な治療の必要性を踏まえ、医師の裁量に留意した上で、診療ガイドラインの位置づけを決定する必要がある。
- ◇ 本剤の安全性及び有効性の知見が限られていることを踏まえて、新型インフルエンザ発生前に作成される診療ガイドラインでは、投与対象者を限定すべきと考えるものの、新型インフルエンザ発生後に得られた新たな知見・情報をもとに、投与対象者を広げるかどうかも含めて、本剤の適切な使用方法について検討し、パンデミックの中であっても、可及的速やかに診療ガイドラインの改訂に生かすべきである。