

新型インフルエンザ対策における 抗インフルエンザウイルス薬の 備蓄について

健康局結核感染症課
新型インフルエンザ対策推進室

現行の抗インフルエンザウイルス薬の備蓄方針

新型インフルエンザ等対策政府行動計画 (H25.6 閣議決定)

国は、諸外国における備蓄状況や最新の医学的な知見等をふまえ、国民の45%に相当する量を目標として、抗インフルエンザウイルス薬を備蓄。その際、現在の備蓄状況や流通の状況等も勘案する。

抗インフルエンザ薬に関するガイドライン (H25.6 関係省庁対策)

備蓄目標量は5,700万人分(※)とし、流通備蓄分400万人分を除き、国と都道府県で均等に備蓄。

(※)総務省住民基本台帳に基づく人口(平成24年3月31日現在)

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄の考え方等について

(H25.3 厚生労働省健康局結核感染症課長通知)

備蓄薬剤と割合について、タミフル8割・リレンザ2割を目標。

抗インフルエンザウイルス薬に関するガイドライン

抗インフルエンザウイルス薬を効率的・効果的に使用するため、国、都道府県、医療機関、医薬品卸売販売業者等による適切な備蓄・流通・投与を促す。

【備蓄】

○ 国民の45%に相当する量を目標として国と都道府県で均等に備蓄する。

【流通】

発生前

○ 都道府県は発生時における安定供給体制の整備を図る。
○ 国は、流通状況を確認し、卸業者、医療機関等に対し適正流通を指導する。

発生後

○ 都道府県は、市場に流通している在庫量が一定量以下になった時点で備蓄している抗インフルエンザウイルス薬を卸業者を通じて医療機関等に配送する。
○ 国は、全国の患者発生状況等を把握し、都道府県からの補充要請に応じて国の備蓄分を放出する。

【投与】

治療方針

○ 治療薬の選択や治療方針に関する専門的な知見を情報提供する。

予防投与の対象者

新型インフルエンザウイルスの曝露を受けた次の者に対しては、海外発生期及び地域発生早期には予防投与の対象とする。

- ✓ 患者の同居者（地域感染期以降は予防投与の効果等を評価し決定）
- ✓ 患者の濃厚接触者（同じ学校や職場等）
- ✓ 医療従事者等・水際対策関係者（患者と濃厚に接触した場合でかつ新型インフルエンザワクチン接種を受けていない場合）
- ✓ 離島や山間地域等で世界初発の場合の重点的感染拡大防止策が実施される地域の住民（有効性が期待される場合）

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄目標の経緯

平成17年度

新型インフルエンザ対策として備蓄開始

目標量: 2,500万人分(国民の23%に相当する量)

薬 剤: タミフル

	タミフル	リレンザ	合計
国	1,050万人分	—	1,050万人分
都道府県	1,050万人分	—	1,050万人分
流 通	400万人分	—	400万人分
合 計	2,500万人分	—	2,500万人分

平成20年度

備蓄目標の引き上げ(23→45%)

備蓄薬にリレンザを追加

目標量: 5,861万人分(国民の45%に相当する量)

薬 剤: タミフル、リレンザ

	タミフル	リレンザ	合計
国	2,680万人分	268万人分	2,948万人分
都道府県	2,380万人分	133万人分	2,513万人分
流 通	400万人分	0万人分	400万人分
合 計	5,460万人分	401万人分	5,861万人分

平成24年度

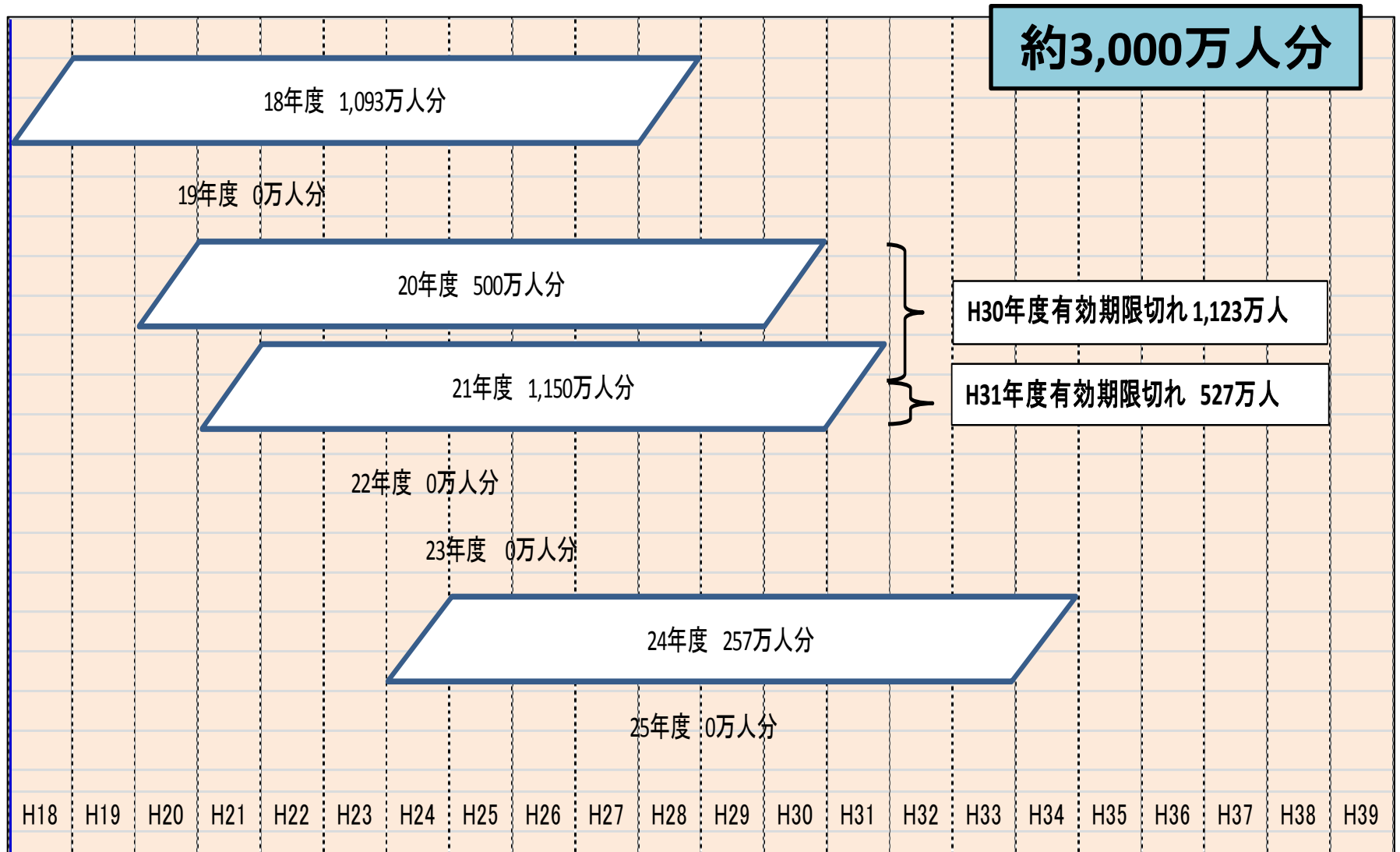
備蓄薬のリレンザの割合を2割に引き上げ

目標量: 5,700万人分(国民の45%に相当する量)

薬 剤: タミフル、リレンザ

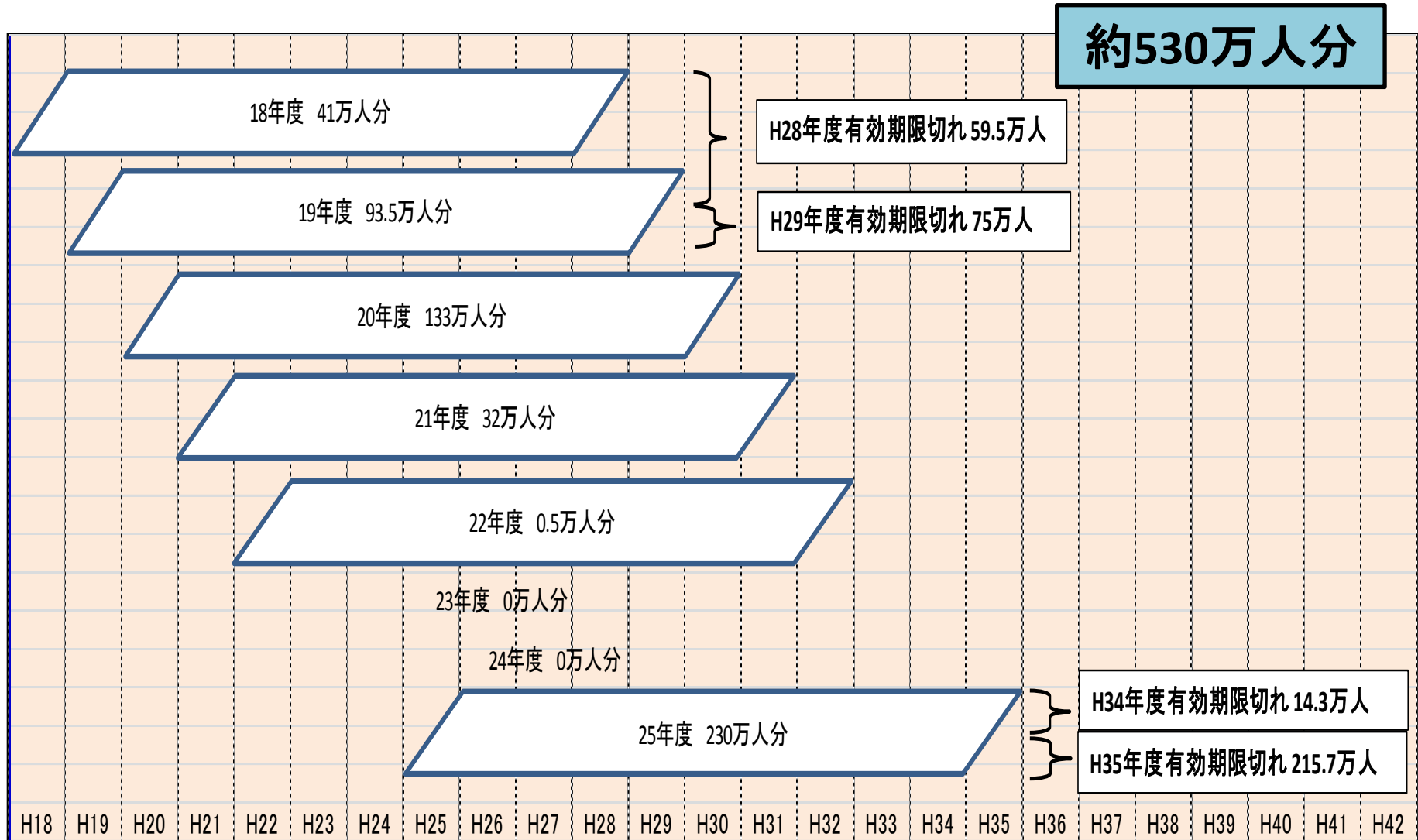
	タミフル	リレンザ	合計
国	2,120万人分	530万人分	2,650万人分
都道府県	2,120万人分	530万人分	2,650万人分
流 通	320万人分	80万人分	400万人分
合 計	4,560万人分	1,140万人分	5,700万人分

タミフルの備蓄状況（国）



※ 平成25年7月1日付けでタミフルの使用期限は7年から10年に延長。

リレンザの備蓄状況（国）



※ 平成25年11月25日付けでリレンザの使用期限を 7年から10年に延長。

抗インフルエンザウイルス薬備蓄における課題

- 平成18年に備蓄を開始したタミフルとリレンザは、平成28年度から、順次期限切れ。
 - ※タミフル1,093万人分
 - ※リレンザ59.5万人分
- 期限切れに伴い、平成28年9月から備蓄目標45%を下回る。
 - ※国不足分： 272万人分
 - ※都道府県不足分： 265万人分



課題1：備蓄総量の目標について

課題2：備蓄薬剤の種類と量の目標について

抗インフルエンザウイルス薬の種類と特徴

商品名	タミフル®	リレンザ®	イナビル®	ラピアクタ®	アビガン®
一般名	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミビル	ファビピラビル
製剤形態	経口薬	吸入薬	吸入薬	静注薬	経口薬
承認取得企業	中外製薬 (ロシュ)	グラクソ・スミス クライン	第一三共	塩野義製薬	富山化学工業
適応(治療)	1日2回×5日間	1日2回×5日間	単回	単回 ※症状に応じ連日反 復投与可	1日2回×5日間
適応(予防)	1日1回 ×7-10日間 ※小児は10日間	1日1回 ×10日間	1日1回 ×2日間	適応なし	適応なし
薬価 成人1治療あたり	3,179円	3,470円	4,279.8円	6,216円(バッグ) 3,338円(バイアル)	未定
使用期限	10年 (平成25年7月) ドライシロップ:7年 ※10年までの試験実施予定	10年 (平成25年11月)	6年 (平成26年12月) ※10年までの試験実施予定	3年(バッグ) (平成24年2月) 4年(バイアル) (平成26年3月) ※10年までの試験実施予定	5年 (平成26年3月)
薬事承認時期	平成12年12月	平成11年12月	平成22年9月	平成22年1月	平成26年3月 ※承認条件付き
保険適応時期	平成13年2月	平成13年2月	平成22年10月	平成22年1月	未定
備考	輸入	輸入	国内製造	国内製造	国内製造 ※新型又は再興型インフルエ ンザウイルスが既存の薬剤に 無効又は効果不十分の場合に 国が必要と判断した場合に使用。

アビガン錠：概要

- 富山化学工業(富士フィルム子会社)が開発した、インフルエンザ用の薬剤。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。
- 一方、全ての動物試験(マウス、ラット、ウサギ、サル)で催奇形性が認められ、安全上の懸念が存在。現時点では、季節性インフルエンザに対するヒトにおける有効性は限定的に確認。
- 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、以下の承認条件を付した上で薬事承認された。

承認条件

- ① 薬物動態試験(薬のヒトの体内における血中濃度等、体内動態を確認する試験)
 - ② 季節性インフルエンザウイルス感染症における有効性・安全性を確認するための臨床試験
 - ③ ①及び②の試験成績等を提出し、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。
 - ④ 製造販売する際は、季節性インフルエンザ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投与されるよう措置を講じる。
- ※現時点では、①の試験は終了。②の試験は未了。

アビガン錠：承認条件が付された背景

- 平成26年3月末、鳥インフルエンザウイルスH7N9の中国での感染例が報告され、また、タミフル等の既存のインフルエンザウイルス薬に対して耐性ウイルスが存在するとの懸念があったことから、以下の点を事後に確認することとして、承認することとされた。
- ① **承認用法・用量は、実際に治験で有効性が検証されたものではなく、米国での治験用法・用量から、理論的に日本人の血中濃度を推定して設定されたものであるため、日本の承認用法・用量が米国での治験用法・用量と同じ血中濃度になっているかを確認する。**
 - ※1 承認用法・用量：初日1600mg×2回、2日目以降600mg×2回
 - ※2 米国治験での用法用量：初日1800mg×2回、2日目以降800mg×2回
 - ② **米国における治験では、用法・用量のわずかな違い（初日3600mg、2日目以降600mg×3回と初日3600mg、2日以降800mg×2回）で、有効性の結果が異なっていたことから、改めて治験を実施して有効性・安全性を確認する。**

備蓄の検討をする際に考慮する点

- 被害想定
- 薬剤の有効性・安全性
- 備蓄中の薬剤の配分
- 市場流通の状況
- 薬剤耐性ウイルスの発生状況
- 実際の臨床現場での使用状況・ニーズ
 - ・臨床現場における使い易さ
 - ・患者の年齢層別における使用
 - ・重篤度に応じた使用
- 諸外国における備蓄の状況
- 使用期限、コスト 等

参考：H26新型インフルエンザ等対策政府行動計画、抗インフルエンザ薬に関するガイドライン、新型インフルエンザ専門家会議等の議事録等

現行の被害想定

	被害想定 (日本)	09年パンデミック (日本)
罹患者	全人口の最大25%が流行期間(約8週間)にピークを作り順次罹患	約2,000万人
医療機関 受診者	約1,300～約2,500万人	約2,000万人 ※ただし季節性インフルエンザ患者を含む
致命率	0.53(中等度)－2.0(重度)(人口100人対)	0.00016(人口100人対) 0.16(人口10万対)
入院者	約53万人(中)－約200万人(重)	約1.8万人
死亡者	約17万人(中)～約64万人(重)	203人
欠勤	従業員の最大5%(ピーク時) ※家族の世話や看護などのため出勤が困難となる者は、従業員の最大40%	

参考: 新型インフルエンザ等対策政府行動計画 (想定: 米国CDCモデル Flu Aid, Flu Surge1.0 を使った試算)、
国立感染症研究所

現行の抗インフルエンザウイルス薬備蓄目標の考え方

平成21年、諸外国の備蓄状況や危機管理の観点から、備蓄量を増加。以下の事例に抗インフルエンザウイルス薬を使用する可能性を想定し、人口の40 -50%相当量の備蓄が適切とし、45%を目標とする。

①患者の治療

- ✓ 人口25%が新型インフルエンザウイルスに罹患し、その全員が受診 **(3,200万人)**
※発生初期には早期治療のため発熱を認めた患者全員に対し、診断を待たずに投与する可能性
- ✓ 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性 **(+750万人)**
※患者の1割 **(250万人)** が重症化すると想定

②予防投与

- ✓ 発生早期には、感染拡大防止のため、同じ職場の者などに投与する可能性
- ✓ 十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等に投与する可能性
※予防投与 **(300万人)**

③季節性インフルエンザウイルスの同時流行

- ✓ 季節性インフルエンザウイルスが同時流行し、全患者に投与した場合 **(1,270万人)**
※過去3年の患者数の平均

抗インフルエンザウイルス薬備蓄目標に関する事項(案)

①患者の治療

- ✓ 現行の被害想定では、医療機関受診者：約1,300－2,500万人

重症患者の倍量・倍期間投与分

- ✓ 現行の被害想定では、推定入院患者：約53－200万人。
- ✓ 09年パンデミック時の入院者：約1.8万人、うち重症化した者：約1,650人
- ✓ 効果については賛否両論

②予防投与

- ✓ 09年パンデミック時の国備蓄使用量(予防投与用)：タミフル43名分(検疫所)、リレンザ1,173名分(都道府県)※当時、都道府県におけるリレンザの備蓄はゼロ。
- ✓ 09年パンデミックの発生早期(5-7月)に実施された患者全数把握サーベイランスにより確認された患者数：約5,000人。

③季節性インフルエンザウイルスの同時流行

- ✓ 例年の季節性インフルエンザウイルス患者数(推定)：約1,300万人
※NESIDより得られた過去7年の平均値(09-10年パンデミック時を除く)。
- ✓ 市場流通している抗インフルエンザウイルス薬の量は、過去5年で増大傾向。現在、季節性インフルエンザの患者の治療等は、市場流通分で充足。
- ✓ 09年パンデミック時の日本における流行状況は、発生初期(5-6月)には、小規模な季節性インフルエンザウイルスとの同時流行だったが、7月以降は当該ウイルスが約98%を占めた。※8月には流行警戒レベルの定点1.0を超

インフルエンザ重症患者の治療

重症化しやすいグループ

- ・ 小児(5歳以下(特に2歳以下))
- ・ 妊婦と産褥婦(特に産後2週間以内)
- ・ 高齢者(65歳以上)
- ・ 基礎疾患のある者(喘息、神経系疾患、慢性肺疾患、心疾患、血液系疾患、代謝系疾患、腎疾患、肝疾患、メタボリック疾患、免疫機能低下・不全、重度肥満)
- ・ 施設滞在者(長期療養施設等)

参考: 新型インフルエンザ等対策政府行動計画、米国CDC

日本における重症患者の治療

- ① 重症例や重症化する可能性のある者は**入院治療が基本**。
- ② 重症例(経口投与が困難な例)では、**ラピアクタ静注治療**が候補とされている。

参考: 日本感染症学会

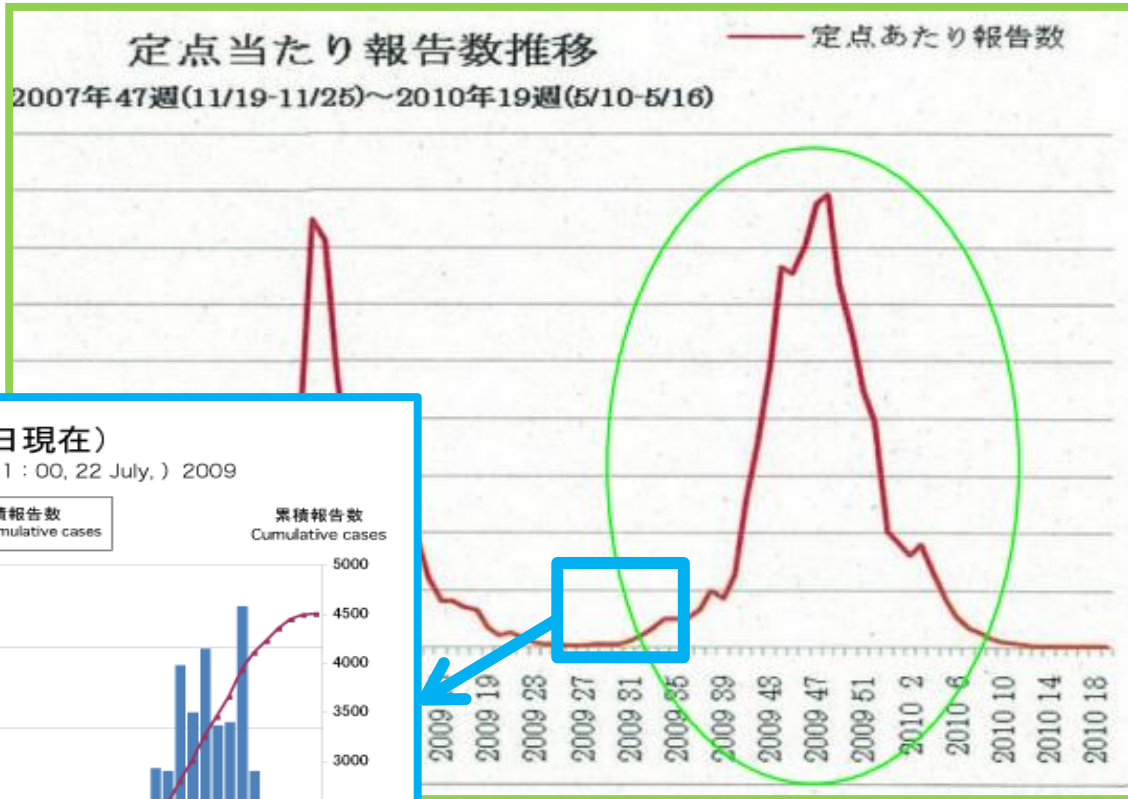
重症患者の治療に関するエビデンス

- ・ いくつかの研究によると、免疫抑制患者や入院中の重症患者に対し、タミフルの増量(150mg × 2/day)治療を推奨。また、重症患者に対するタミフルの標準量における経口・経腸投与は、適切に吸収されると報告。
- ・ 限られた研究によると、タミフル増量は臨床学的な付加的なベネフィットがないと報告。
- ・ ある研究によると、経口・経腸投与で吸収されない重症患者等は、ラピアクタ静注かリレンザ静注が推奨されるが、入院患者における無作為化試験で、ラピアクタ増量(600mg/d × 5days)+基本治療群は、プラセボ群(基本治療のみ)に比べ、臨床学的なベネフィットがないと報告。

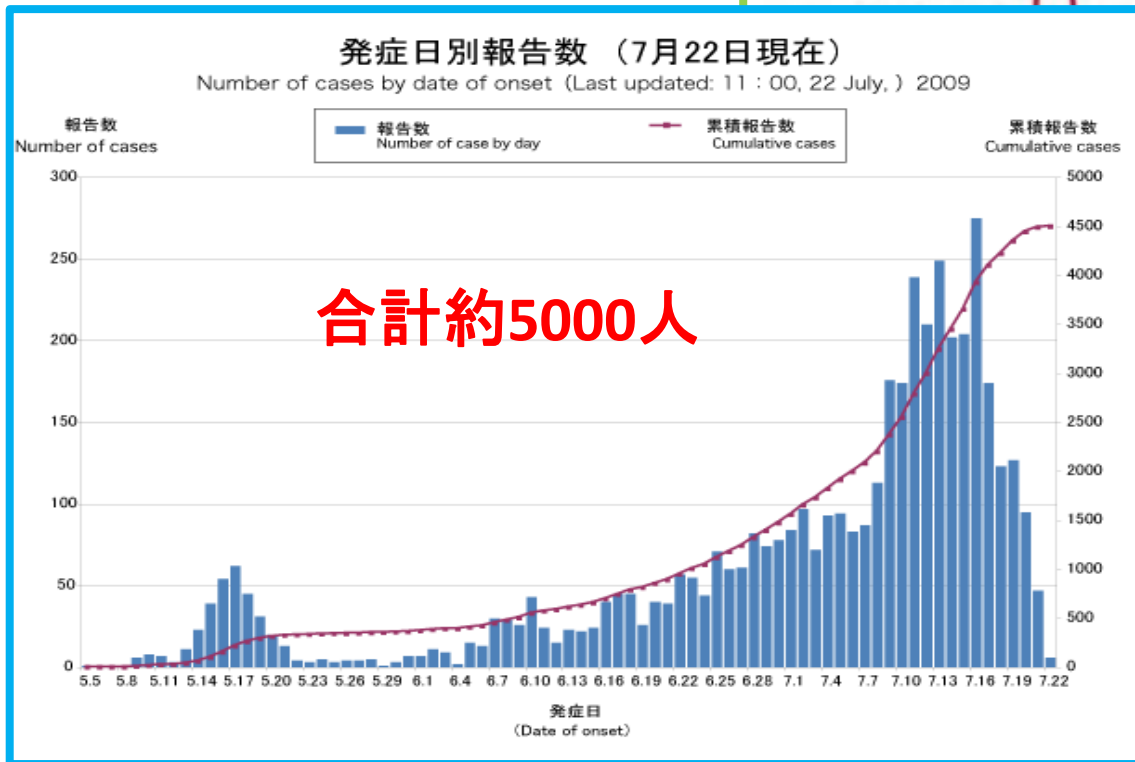
参考: 米国CDC Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians

2009年パンデミック発生早期(5-7月)の患者数

定点当たり患者報告数
(患者発生サーベイランス)



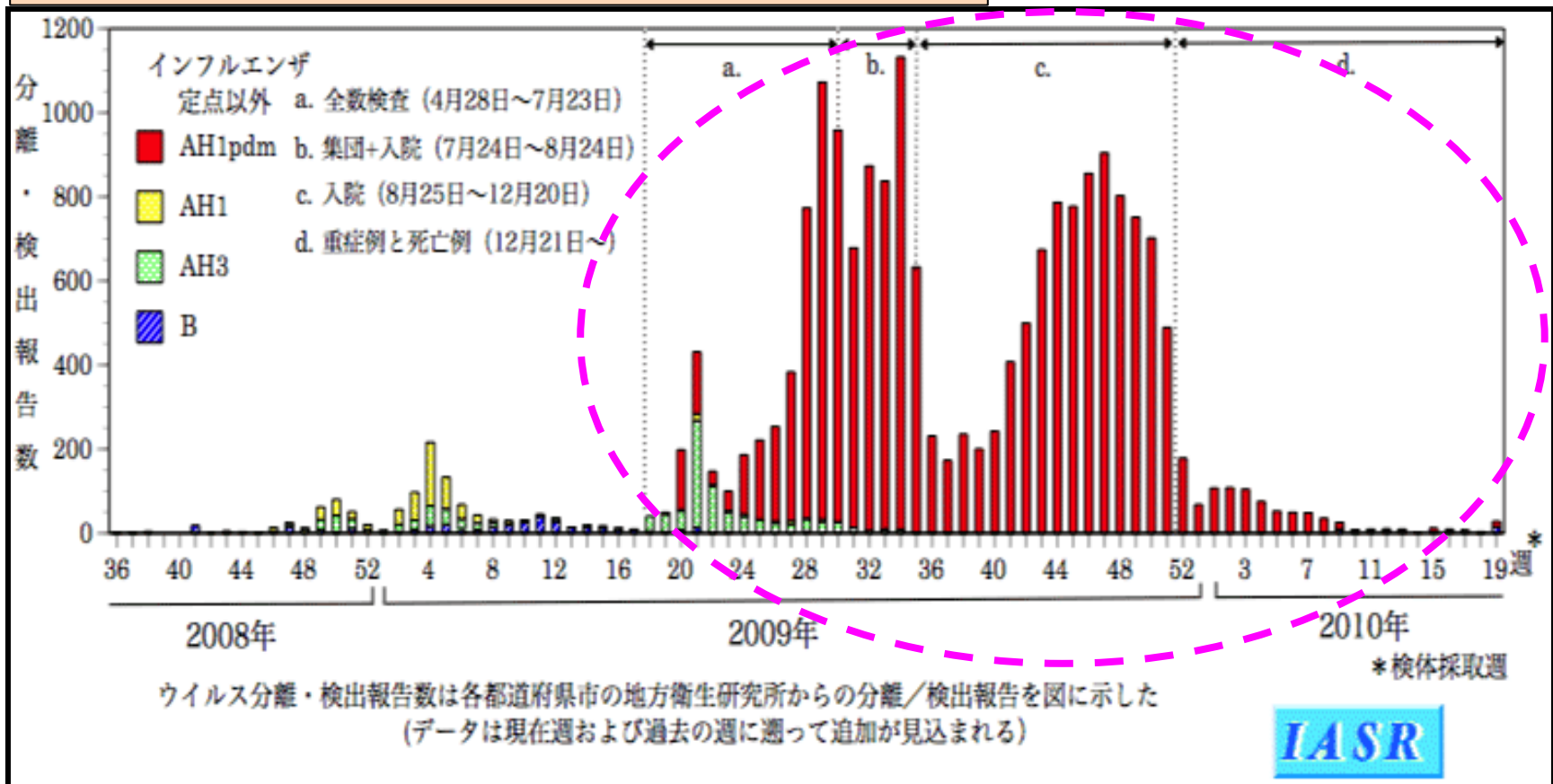
発症日別患者報告数
(患者全数把握(PCR等で確定))



09年パンデミック時の季節性及び新型インフルエンザウイルスの同時流行の状況

発生初期はパンデミックA(H1N1)ウイルスと季節性インフルエンザA(H3N2)ウイルスの小規模な同時流行だったが、7月以降はパンデミックA(H1N1)ウイルスが98%以上を占めた。

09年パンデミック時のウイルス分離・検出報告状況



直近の抗インフルエンザウイルス薬の市場流通状況

現在、4種類の抗インフルエンザウイルス薬が市場に流通

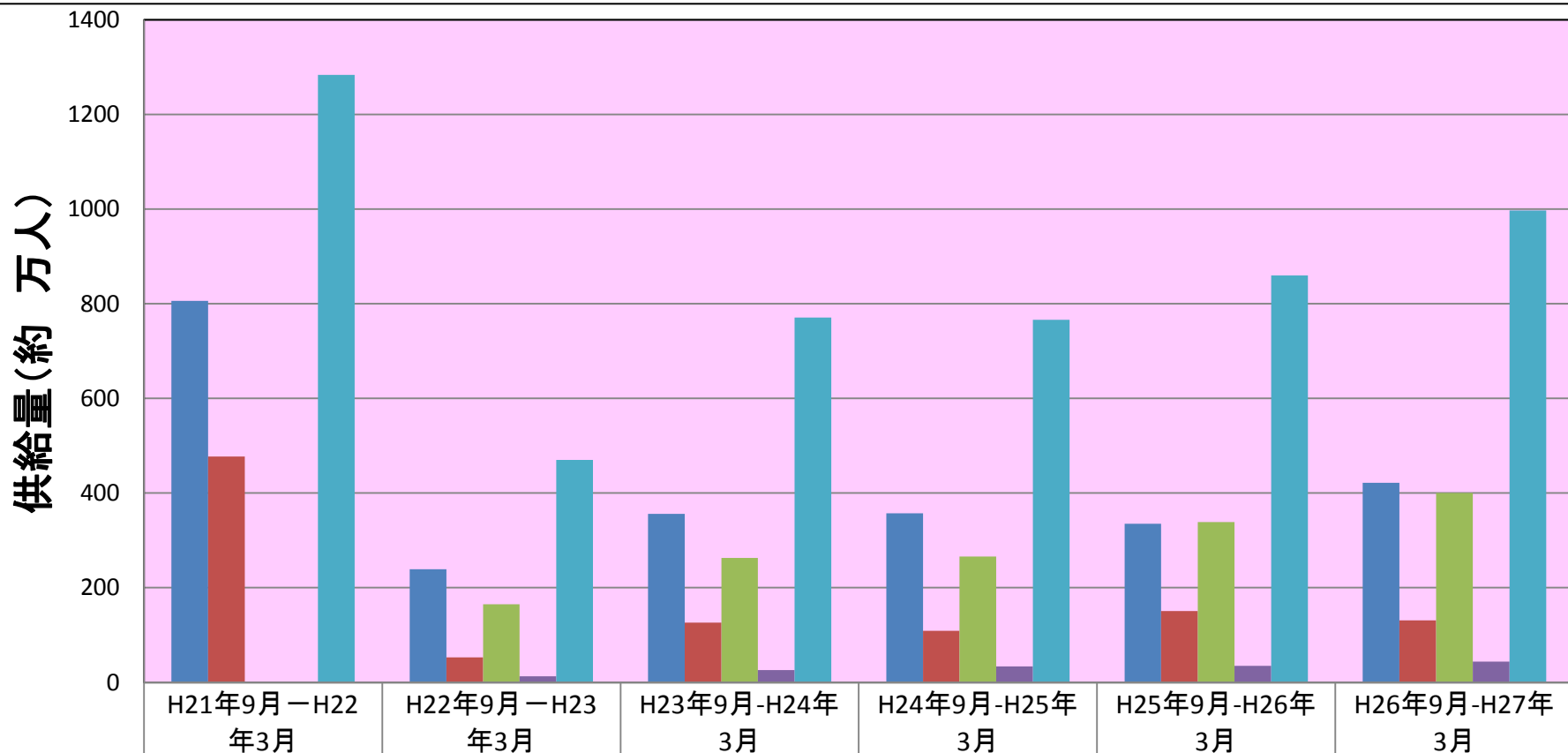
H 26年9月 - H27年3月 (シーズン中) 合計 997万人分

- ①タミフルカプセル/タミフルドライシロップ- 約422万人分
- ②リレンザ - 約131万人分
- ③イナビル - 約400万人分
- ④ラピアクタ - 約44万人分

H26年4月 - 8月 (シーズン外) 合計 42万人分

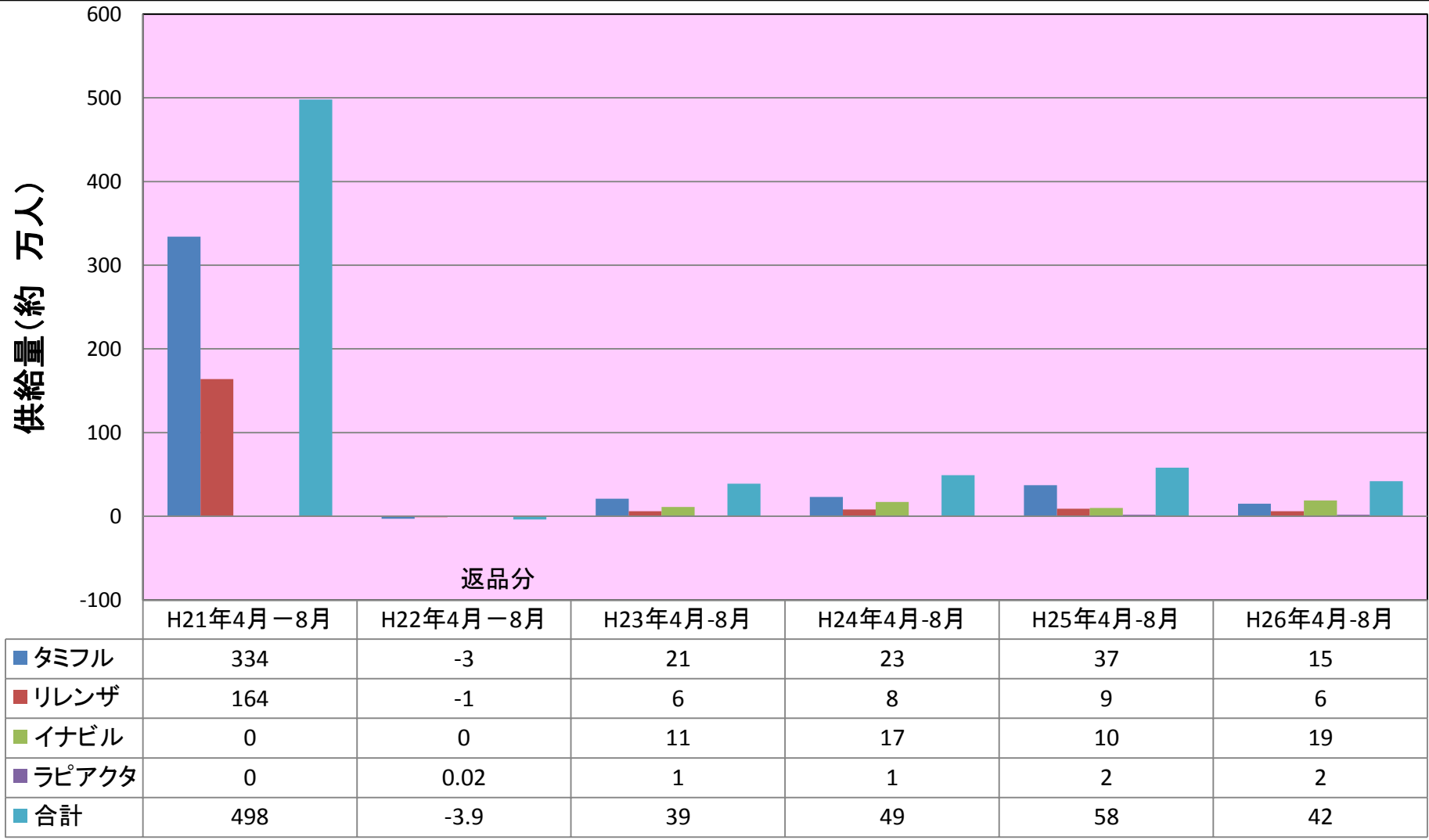
- ①タミフルカプセル/タミフルドライシロップ- 約15万人分
- ②リレンザ - 約6万人分
- ③イナビル - 約19万人分
- ④ラピアクタ - 約2万人分

抗インフルエンザウイルス薬の市場流通(卸→医療機関等) の推移(H21年-H26年 シーズン中(9-3月))



■ タミフル	806	239	356	357	335	422
■ リレンザ	477	53	126	109	151	131
■ イナビル	0	165	263	266	339	400
■ ラピアクタ	0.5	13	26	34	35	44
■ 合計	1283.5	470	771	766	860	997

抗インフルエンザウイルス薬の市場流通(卸→医療機関等) (H21年-H26年 シーズン外(4-8月))



抗インフルエンザウイルス薬 年齢別処方状況 (平成25-26年)

10歳未満の小児ではタミフル(ドライシロップ含)、
10歳代や成人ではイナビルが最も使用されている。

	タミフル(ドライシロップ含)	イナビル	リレンザ	ラピアクタ
10歳未満	<u>約129万人</u> (68%)	約33万人	約25万人	約2万人
10歳-19歳	約25万人	<u>約91万人</u> (48%)	約69万人	約3万人
20歳以上	約143万人	<u>約207万人</u> (49%)	約52万人	約19万人
合計推定処方数	約285万人 (2013.8-2014.3)	約331万人 (2013.10-2014.3)	約146万人 (2013.10-2014-4)	約24万人 2013.10-2014.4)

抗インフルエンザウイルス薬耐性株検出状況

過去数年、主にA(H1N1)pdm09ウイルスにおいて
タミフルとラピアクタ耐性が報告されている。

過去5年のインフルエンザウイルス 薬剤耐性サーベイランス（耐性株検出率）

	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)
2013/14	タミフル4.1%, ラピアクタ4.1%	
2012/13	タミフル1.8%, ラピアクタ1.8%	
2011/12		タミフル0.3%, ラピアクタ0.3%
2010/11	タミフル2%, ラピアクタ2%	タミフル0.7%, ラピアクタ0.7%
2009/10	タミフル1%, ラピアクタ1%	

※アマンタジンは100%耐性