

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

1-1 抗インフルエンザウイルス薬備蓄方針に関する議論：背景・経緯

平成27年度に、厚生科学審議会感染症部会及び新型インフルエンザ等対策有識者会議（医療・公衆衛生に関する分科会）にて、備蓄方針について議論を重ね、以下とりまとめられた。

現行の備蓄方針

- 当面の備蓄目標については、平成21年の備蓄方針を踏襲することとし、引き続き国民の45%相当量を備蓄目標とする。
- ただし、近年の人口動態や市場流通の増加を鑑み、以下のとおり変更。
 - ・備蓄目標量： 5,700万人分 → 5,650万人
 - ・流通備蓄分： 400万人分 → 1,000万人
- 備蓄薬剤の種類は多様性を持たせる。備蓄薬剤の切り替え時期は以下のとおり。
 - ・タミフルDS： 迅速に備蓄
 - ・ラピアクタ： 優先的に備蓄
 - ・イナビル： 既存の備蓄薬の期限切れのタイミング時に備蓄
- 備蓄薬剤の割合は、市場流通割合や想定する新型インフルエンザウイルスによる疾病の重症度等を踏まえる。

1-2

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(カプセル) 2,928円(ドライシロップ) ※12g/小児18kg	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: 10年 (平成28年1月)	10年 (平成25年11月)	7年 (平成27年12月)	3年(バッグ) (平成27年4月) 4年(バイアル) (平成27年4月)	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	カプセル: 輸入 ドライシロップ: 国内製造	輸入	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。

1－3 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

2-1

アビガン：概要①

- 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（RNAポリメラーゼ阻害剤）。
- 一方、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、安全上の懸念が存在。
⇒妊婦・妊娠している可能性のある婦人への使用は禁忌
- 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薬事承認された（※）。

（※）臨床試験結果の報告等の承認条件が付されている。

承認条件（承認当初）

- 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の試験は終了し承認条件から削除。

2-3 アビガン：承認条件に関連した進捗①

承認条件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



承認用量における日本人の薬物動態試験結果については、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会に報告（平成27年1月）。試験成績及び解析結果が提出され、承認条件①の内容については満たされたものと判断し、承認条件から解除された。

2-4 アビガン：承認条件に関連した進捗②

承認条件②

米国における治験（米国第Ⅰ/Ⅱ相試験〔US213試験〕）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。



企業側から2つの国際共同第Ⅲ相臨床試験（US316・US317試験）の臨床試験報告書が提出された。現在、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）で、有効性・安全性について評価中であり、今後、薬事・食品衛生審議会医療品第二部会にて報告される見込み。

3-1 アビガンに関するこれまでの議論

- 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第2回医療・医薬品作業班(平成27年6月9日開催)において、薬事承認条件に定められた有効性・安全性に関するデータが提示された段階で、改めて備蓄の是非等について作業班会議で議論すると合意された。
- 厚生科学審議会第3回新型インフルエンザ対策に関する小委員会(平成27年9月11日開催)において、薬事承認条件で付されている臨床試験における有効性・安全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、と取り纏められた。その際、重症患者に対する有効性や薬物耐性に関するエビデンスが重要とされた。
- 厚生科学審議会第12回感染症部会(平成27年9月18日開催)において、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有効性・安全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、と取り纏められた。

3-2 新型インフルエンザ対策における アビガン錠に関する論点

アビガン錠は、効能及び効果を「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。)」として承認されている。



論点1

- ・ 既存の4剤(タミフル、リレンザ、イナビル、ラピアクタ)全てに耐性化した新型インフルエンザウイルスの出現の可能性(リスク)とその規模は。
- ・ 新型インフルエンザ対策として、ノイラミニダーゼ阻害以外の作用機序をもつ抗インフルエンザウイルス薬の備蓄が必要か。

アビガン錠は、昨年度の厚生科学審議会において、薬事承認条件で付されている季節性インフルエンザ患者に対する臨床試験における有効性・安全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纏められた。



論点2

- ・ アビガン錠の有効性と安全性を踏まえ、新型インフルエンザ対策上、備蓄が必要か。

4-1 論点1:日本における抗インフルエンザウイルス薬 耐性株検出状況

過去数年、季節性インフルエンザにおいて、**タミフル・ラピアクタ**に対する交差耐性が、確認されている。リレンザ・イナビルに対する耐性は確認されていない。

過去10シーズン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）

（アマンタジンは100%耐性）

	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	A(H1N1)
2015/16	タミフル 2.0%, ラピアクタ 2.0%		
2014/15	タミフル 0 %, ラピアクタ 0%	タミフル 0.3 %, ラピアクタ 0.3%	
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%		
2008/09			タミフル99.6%
2007/08			タミフル2.6%

参考:国立感染症研究所 耐性株検出情報

4-2 論点1:その他の抗インフルエンザウイルス薬耐性化の現状

- ✓ 2007年-2009年、季節性インフルエンザA(H1N1)に対するタミフル耐性が世界中で確認された。

WHO. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir – 2008/2009 influenza season, northern hemisphere 18 March 2009

- ✓ 2009年-2010年、新型インフルエンザA(H1N1)発生の際に、世界でタミフル耐性が302症例、WHOに報告された。(33%がタミフル治療関係、28%が免疫抑制患者。) リレンザ耐性は報告されていない。

WHO: weekly update on oseltamivir resistance to influenza A(H1N1) 2009 viruses, 11 Aug 2010

<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/oseltamivirresistant20100813.pdf>

- ✓ 2015年、米国疾病管理予防センターが、インフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルスに感染した免疫不全の小児1例に、4剤(タミフル・リレンザ・ラピアクタ・イナビル)全てに、薬剤高度耐性を持つインフルエンザウイルスを同定。

Tamura D, DeBiasi RL, Okomo-Adhiambo M, et al. Emergence of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Variants in an Immunocompromised Child Treated With Oseltamivir and Zanamivir. *J Infect Dis.* 2015 Oct 15;212(8):1209-13.

過去にタミフル、リレンザ、イナビル、ラピアクタの備蓄の是非について議論した際の論点:

- ・ 投与経路を勘案した内服時のコンプライアンス(※)

(※) 飲みやすさ、投与しやすさ

- ・ 薬剤耐性ウイルスへの治療
- ・ 重症患者への有効性
- ・ ハイリスクグループへの治療
- ・ 臨床現場での扱いやすさ
- ・ 緊急製造時の対応(緊急放出量)
- ・ 備蓄製品の必要スペース
- ・ 有効期限
- ・ コスト
- ・ 諸外国の備蓄状況