

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備蓄目標 及び薬剤の種類と量に関する議論の整理(案)

平成 27 年 月 日
厚生科学審議会感染症部会決定

1. これまでの備蓄の経緯

- 平成 17 年度、新型インフルエンザ対策として抗インフルエンザウイルス薬(タミフル)の備蓄を開始。(国民の 23%に相当する量)
- 平成 20 年度、備蓄目標量を 23%から 45%に引き上げ、備蓄薬にリレンザを追加。
- 平成 24 年度、備蓄薬のリレンザの割合を 2 割に引き上げ。
- 現行の備蓄方針の基礎となっている決定・通知は以下のとおり:

【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踏まえ、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。

【抗インフルエンザウイルス薬に関するガイドライン】(H25.6 関係省庁対策会議決定)

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する。

【厚生労働省健康局結核感染症課長通知】(H25.3)

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。

- 平成 28 年 8 月から現在備蓄中のタミフル及びリレンザがそれぞれ順次期限切れを迎えるため、同年 9 月から備蓄目標量を下回る。
(国不足分: 約 272 万人分、都道府県不足分: 約 265 万人分)

2. 備蓄薬剤の種類と割合に関する考え方

2-1. 現行の薬剤の種類と割合

- ✓ タミフル 8 割(4,560 万人)、リレンザ 2 割(1,140 万人)

2-2. 新しい薬剤の種類と割合の考え方

① 備蓄薬剤の種類に関する考え方

- ✓ 既存のタミフル、リレンザに加え、タミフルドライシロップ、ラピアクタ、イナビルの備蓄を行ってはどうか。

(理由)

- 臨床現場ではタミフルドライシロップ、ラピアクタ、イナビルが広く使用されている。罹患者の年齢や投与経路により適する薬剤が異なることから、備蓄薬剤の多様化を図ることが適当である。

<個々の薬剤については以下のとおり考える。>

- ✓ タミフルドライシロップについて速やかに備蓄を行ってはどうか。

(理由)

- タミフルカプセル脱カプセル後の粉末は、苦みが強く小児にとっては飲みにくいことに加え、新型インフルエンザ発生時は薬局が混乱しているため脱カプセルでの対応ができない可能性がある。

(参考 - タミフルドライシロップ -)

◇ 市場流通の状況について:

平成 13 年から 27 年の医療機関への出荷量を人数換算した場合、シーズン中におけるタミフルドライシロップの流通量の割合は、タミフル全体の約 30~40%¹。

※小児一人当たりの体重を 18kg と想定。タミフルドライシロップ製剤 30g/本では約 2.7 名分に相当。

◇ 有効期限及び吸湿性について:

タミフルドライシロップは平成 21 年時有効期限が 2 年と短く、また吸湿性があるため備蓄に不向きとされていた。しかし現在は有効期限が 7 年に延長され、吸湿性についても改善されたとの報告を得ている。

◇ 必要量の考え方について:

タミフルドライシロップは、臨床現場における使用状況を鑑みて必要量を確保する。

※その際、最も処方されている約 18kg の小児への使用量を踏まえて換算する。

- ✓ ラピアクタについて一定の備蓄を行ってはどうか。

(理由)

- 臨床現場で症例毎に使用を判断するため、全ての重症患者及び入院患者に投与を行うものではないが、小児から成人の入院患者や重症患者の内一部における使用が想定される。
- 平成 21 年の新型インフルエンザウイルスよりもヒトへの病原性が高いウイルスが発生した場合、ラピアクタの使用が増える可能性がある。

- ✓ イナビル及びリレンザの両薬剤について一定の備蓄を行ってはどうか。

(理由)

- イナビルとリレンザは特に有効性・安全性に差はないと考えられているが²、臨床現場では単回吸入で治療が完結し、治療コンプライアンスの良いイナビルがより多く使用される傾向にある。
- 一方でイナビルは単回吸入のため、吸入に失敗した場合には次の吸入機会がない。リレンザは複数回吸入での治療のため、何度か吸入の機会がある。
- どちらか一方で薬剤耐性ウイルスが検出されれば、もう一方の薬剤にも耐性となる可能性が高い。
- イナビルはリレンザに比べやや省スペース(サイズは 5 分の 4 程度)であることから、備蓄に向いている。

※アビガン錠について

薬事承認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。

② 各薬剤の備蓄割合に関する考え方

- ✓ 各薬剤の備蓄割合については、市場流通の割合を踏まえてはどうか。

(理由)

- 市場流通量は、臨床現場での薬剤の使用割合を反映していると考えられる。
- 新型インフルエンザ等対策政府行動計画、抗インフルエンザウイルス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での議論によれば、備蓄の検討をする際に考慮すべき点の一つとして市場流通の状況を踏まえることとされている。
※尚、市場流通量とは卸売業者から医療機関への納入数量を示しており¹、メーカーや卸売業者の保有量は含んでいない。

③ 各薬剤の計画的備蓄に関する考え方

- ✓ タミフルドライシロップについては優先的に備蓄を開始することを検討し、その他のラピアクタ、イナビルについては既に備蓄しているタミフルやリレンザの有効期限を踏まえつつ、順次切り替え及び買い足しを行ってはどうか。

(理由)

- タミフルドライシロップは幅広い年齢層に対して使用が可能な剤型であり、実際に臨床現場での使用頻度も高い。特に小児に関しては、タミフルカプセルの使用に課題が多いため、小児が飲みやすいドライシロップの備蓄を可及的速やかに行うことが適当である。
- ラピアクタは既存の備蓄薬剤とは投与経路が異なることから、薬剤の多様性を担保するためにも備蓄を行うことが適当と考えられる。一方で、一定の市場流通量も確保されているため、タミフルドライシロップに比べて緊急性は低いと考えられる。
- イナビルは同じ吸入薬であるリレンザが充足している間、備蓄の必要がないと考えられる。

3. 抗インフルエンザウイルス薬の備蓄目標に関する考え方

3-1. 現行の備蓄目標の考え方

以下の被害想定に基づいて抗インフルエンザウイルス薬を使用する可能性を踏まえ、国民の45%相当を備蓄目標とすることが通知された。

(平成21年1月16日付 厚生労働省健康局長通知(健発0116001号、0116008号))

① 新型インフルエンザの治療について

- ✓ 人口の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)
- ✓ 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、患者の1割(250万人)が重症化すると想定し、その者に倍量・倍期間投与(750万人)

② 予防投与について

- ✓ 発生早期には、感染拡大防止のため、同じ職場の者等に投与
- ✓ 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に投与(300万人)

③ 季節性インフルエンザが同時流行した場合の治療について

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

3-2. 新しい備蓄目標の考え方

① 新型インフルエンザの治療について

- ✓ 対象者数は、新型インフルエンザ等政府行動計画の被害想定に基づく罹患者数や医療機関受診者数を基本としてはどうか。

※行動計画上罹患者(全人口の 25%)は 3,200 万人、医療機関受診者は最大で 2,500 万人。

(理由)

- 現行の被害想定の方針を変更する根拠がない。

(参考)

- ◇ シミュレーションに用いたソフトウェア「FluAid1.0」は、皆保険制度や医療費の自己負担割合等、各国の医療事情の違いを試算上考慮していない。日本のように迅速診断キットがあり、抗ウイルス薬治療が簡潔に行える医療環境では、受診行動が助長される可能性がある。
- ◇ 平成 21 年の新型インフルエンザ発生時における推計受診者数は約 2,000 万人³である。※インフルエンザ様症状を呈する者で医療機関を受診した者のデータからの試算であり、季節性インフルエンザ患者も含まれる。

- ✓ 現在は受診者数の 1 割を重症患者と想定して、その全ての患者を倍量倍期間治療の対象にしている。しかし、重症患者の考え方として入院相当程度の患者として考えることも可能ではないか。

(理由)

- 重症患者の倍量・倍期間投与に関し、治療効果のエビデンスが確立していない⁴。(重症化の原因の大半はインフルエンザウイルス量の増加ではなく基礎疾患等によるものであり、インフルエンザウイルス量を下げするために抗インフルエンザウイルス薬を倍量・倍期間投与する医学的根拠が不明確。)
- 一方、「効果がないため、推奨しない」とのエビデンスも存在しない。
- 季節性インフルエンザや平成 21 年の新型インフルエンザ発生時における実際の臨床現場での実施は限定的。新型インフルエンザにおける治療は、基本的に季節性インフルエンザ治療の延長である。
- 全ての入院患者や重症患者に対し倍量・倍期間投与を行うことはなく、臨床現場で個別に判断することで対応している。
- 備蓄目標量を 45%に引き上げた平成 20 年時と比較して抗インフルエンザウイルス薬の市場流通量は増大しており、現在の流通量は年間約 1,000 万人分ある¹。加えて新型インフルエンザ発生時には流通量の増加(※)も見込めることから、市場流通分により充足できる可能性はあると考えられる。(次ページに続く)

※重症患者に対し使用される可能性のあるラピアクタについては、約 70 万人分を即時流通可(新型インフルエンザ発生時)。

※市場流通はせず、常時メーカー及び卸業者に保管されている薬剂量(メーカー・卸業者の保有量)は、約 1,322 万人分(平成 26 年 11 月から平成 27 年 3 月末までの平均値)である⁵。

- しかし、新型インフルエンザが発生した際に、国内、国外共に社会混乱になっている可能性があるため、製薬メーカーの即時流通量に依存するのではなく一定量の備蓄の必要性があると考えられる。

② 予防投与について

- ✓ 海外発生期及び地域発生早期等における患者に濃厚接触した者に対する予防投与は、平成 21 年新型インフルエンザの経験から国内まん延期に入るまでの 5-7 月の患者数約 5,000 名⁶を基礎とし、その患者が接触した可能性のある者の数を試算した上で対象者数を考慮してはどうか。

(理由)

- 濃厚接触者の数について厳密な想定は困難であるが、患者が接触した可能性のある同居者、同じ職場や学校の者を約 5-50 名前後、また、十分な感染防御策をとらずに患者に濃厚接触した医療従事者や水際対策従事者を約 5-50 名前後と考える。
- ✓ 平成 19 年当時の WHO Interim Protocol(プロトコール)では、重点的感染拡大防止策用に 300 万人分備蓄されていた⁷。平成 25 年の WHO Interim Guidance⁸(ガイダンス)において、一定量の重点的感染拡大防止策用の備蓄はウイルスの急激な拡散や全体的な社会的影響を減少させる可能性がある⁶と結論づけていること、また、新型インフルエンザ等対策政府行動計画には、限定的ではあるが感染拡大防止策を行うとの考え方もあることから、重点感染拡大防止策用に備蓄を考慮してはどうか。

(理由)

- 重点的感染拡大防止策については、WHO から示されているガイドラインに留意しつつ考えるべきである。但し、人の往来が少ない離島や山間地域等に、日本で初めてのウイルスが発生する可能性は現実的に低いと考えられる。
- 平成 19 年の WHO プロトコールには、重点的感染拡大防止策が示されており⁷、平成 25 年の WHO ガイダンスでは、依然として本政策は考慮すべき事項とされている。但しその効果のエビデンスは理論上のものであり限定的(対象人口は 50 万人)とされている⁸。
※より大規模の人口集団に対する効果のエビデンスはないが、世帯内や施設内においては有用性が示唆されること、更に本防止策により感染症のまん延やパンデミックによる影響を一定程度減少できるとされている⁶。

③ 季節性インフルエンザ同時流行の発生規模について

- ✓ 新型インフルエンザが起きた際、季節性インフルエンザが同時流行を起こす可能性は低い。そのため、例年の季節性インフルエンザと同規模分の備蓄を行う必要性はないのではないかと。一方、過去に新型インフルエンザと季節性インフルエンザの同時発生は小規模ながら確認されている。同時流行の可能性や過去の発生規模を参考に備蓄の必要性を考慮してはどうか。

(理由)

- 国民の大多数に免疫がない新型インフルエンザウイルスの感染が拡大し大半を占めるようになると、季節性インフルエンザウイルスは淘汰されることが想定され、例年と同レベルで季節性インフルエンザウイルスが新型インフルエンザウイルスと同時に流行することは考えにくい^{9, 10}。
- 1968年¹¹、2009年¹²の新型インフルエンザの記録から、季節性インフルエンザの同時発生も限定的ではあるが一定程度確認されている。
- 例年の季節性インフルエンザの治療は、市場流通分で行っている。

(その他参考)

◇ 海外の状況について:

イギリスを除く諸外国では、日本に比して抗ウイルス薬の備蓄目標量が低い。

◇ 抗インフルエンザウイルス薬の市場流通について:

備蓄目標量を45%に引き上げた平成20年当時より、抗インフルエンザ薬の市場流通量は増大している。

参考文献:

1. 関連製薬企業からの回答
2. Katsumi Y ほか. "Effect of a Single Inhalation of Laninamivir Octanoate in Children With Influenza." *Pediatrics*. 2012 Jun; 129(6):e1431-6.
3. 国立感染症研究所. "パンデミック(H1N1)2009 発生から1年を経て." 平成 22 年 9 月. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/367/dj3671.html>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians." 2014. <http://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/antivirals/antiviral-summary-clinicians.pdf>
5. 厚生労働省. 関連法令・通知・事務連絡. "通常流通用抗インフルエンザウイルス薬の供給状況(3月分)について." 平成 27 年 4 月 28 日. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000084054.pdf>
6. 国立感染症研究所 感染症情報センター. "パンデミック(H1N1)2009 発症日別報告数(7月22日現在)." 平成 21 年 7 月. *IASR*. http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/epi2009/090722epi.html
7. World Health Organization (WHO). "WHO Interim Protocol: Rapid Operations to Contain the Initial Emergence of Pandemic Influenza." 2007. <http://www.who.int/influenza/resources/documents/RapidContProtOct15.pdf?ua=1>
8. World Health Organization (WHO). "Pandemic Influenza Risk Management, WHO Interim Guidance." 2013. http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/GIP_PandemicInfluenzaRiskManagementInterimGuidance_Jun2013.pdf?ua=1
9. Cowling BJ, Nishiura H. "Virus Interference and Estimates of Influenza Vaccine Effectiveness from Test Negative Studies." *Epidemiology*. 2012; 23:930-1.
10. Wolf Y ほか. "Long Intervals of Stasis Punctuated by Bursts of Positive Selection in the Seasonal Evolution of Influenza A Virus." *Biology Direct*. 2006, 1:34.
11. 犬養功. "A 香港ウイルスの侵入によるインフルエンザの初期疫学像に関する研究." 民族衛生. 昭和 45 年 5 月
12. 国立感染症研究所. "2009/10 シーズンの季節性および新型インフルエンザ分離株の解析." 平成 22 年 9 月. *IASR*. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/367/dj3673.html>