

新型インフルエンザ対策におけるアビガン錠のあり方について

厚生科学審議会新型インフルエンザ対策に関する小委員会
医療・医薬品作業班会議

1. 経緯

- 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、アビガン錠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・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・有効性のデータが提出されたのを受け、医療・医薬品作業班会議（平成 28 年 11 月 25 日、12 月 16 日（※）、平成 29 年 1 月 20 日、2 月 3 日）において、新型インフルエンザ対策におけるアビガン錠のあり方について議論を重ねた。（※）12 月 16 日は専門家から意見を聴取。

2. 医療・医薬品作業班会議における論点毎の意見の整理

- 新型インフルエンザ発生時の耐性ウイルスの出現リスク及びアビガン錠の安全性・有効性について、論点を以下のとおり整理した。

論点①：耐性について

- ✓ ノイラミニダーゼ阻害薬 4 剤（タミフル、リレンザ、イナビル、ラピアクタ）全てに耐性化したウイルス株が出現するリスクは低いが、出現する可能性は否定できないのではないか。
- ✓ ノイラミニダーゼ阻害薬 4 剤全てに耐性化したウイルス株の出現リスクを踏まえ、ノイラミニダーゼ阻害と作用機序の異なる薬剤を使用出来るように準備しておくことは重要ではないか。

【補足】

- ◇ 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既に出現しているが、現時点ではリレンザとイナビルには耐性が出にくいと考えられる。一方、耐性ウイルスであっても耐性となる薬剤の臨床的効果に大きな違いがない場合もある。
- ◇ 薬剤耐性ウイルスが自然発生する場合は、時間をかけて各剤に対して耐性化するため、初めから多剤耐性ウイルスが流行することはまずないと考えられる。一方、バイオテロや研究室から多剤耐性ウイルスが漏れる等により、初めから多剤耐性ウイルスが流行することは否定できない。
- ◇ 移植後に免疫抑制剤の投与を受けている等の免疫抑制状態にある患者は、自己の免疫機能が低下しており、体内のウイルスが排除されにくく、ウイルスの増殖が長引くため、耐性ウイルスが出現しやすい。一般的に、耐性ウイルスは伝播能力が低く、感染拡大することは考えにくいですが、数年～数十年かけて感染力が高まる可能性はある。

- ◇ 耐性ウイルスの出現への対応として、多種類の薬剤や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。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。

論点②：アビガン錠の安全性・有効性について

総論：

- ✓ 本剤は、抗インフルエンザウイルス薬として有効性が期待できるのではないか。
- ✓ 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、臨床的な安全性・有効性の知見が少ないことから、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必要があるのではないか。

対象者：

- ✓ 本剤は、胎児に対する催奇形性が懸念されることから、原則、妊婦への投与は禁忌にすべきではないか。
- ✓ 重篤度の高い新型インフルエンザが発生した場合、かつ、ノイラミニダーゼ阻害薬4剤全てに耐性化した場合に限定し、本剤を使用する可能性があるのではないか。
- ✓ 本剤の安全性・有効性に関するデータが限定的であることを踏まえると、投与は、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べきではないか。

使用上の留意点：

- ✓ 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経口以外の投与方法における安全性・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。

診療ガイドライン等の必要性：

- ✓ 催奇形性等の安全性・有効性の懸念点を踏まえ、新型インフルエンザ発生時の用途や対象者を、事前に診療ガイドライン等で示す必要があるのではないか。
- ✓ 新型インフルエンザ発生初期に、臨床試験を実施する医療機関をあらかじめ指定するなど安全性・有効性の知見を集積する体制を整備するべきではないか。
- ✓ 新型インフルエンザの重篤度等は、実際に発生するまで予見しがたいことから、診療ガイドラインについては発生時においても、上記の臨床試験等により得た知見を基に、適宜見直しを行うべきではないか。

【補足】

総論：

- ◇ 本剤は、ノイラミニダーゼ阻害薬と同様に抗インフルエンザウイルス薬として有効と考えられる。

対象者：

- ◇ 本剤を投与した場合、胎児に対する催奇形性の副作用が、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、重篤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。

- ◇ 本剤の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。
- ◇ 重篤度が高い新型インフルエンザで、かつ既存のノイラミニダーゼ阻害薬4剤全てに耐性化した場合、本剤を使用する意義があると考ええる。
- ◇ 免疫抑制状態にあるインフルエンザ患者は、自己の免疫機能が低下しており、体内のウイルスが排除されにくく、ウイルスの増殖が長引くため、耐性ウイルスが出現しやすい。また、自己の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。
- ◇ 一方で、本剤は、重症患者へ投与された実績はない。また、本剤の重症化予防の効果も人では証明されていない。
- ◇ 小児に対する本剤の安全性・有効性については未確認であることから、現在は成人に対してのみ投与可とすべきと考える。

使用上の留意点：

- ◇ 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と。なお、粉碎・懸濁して投与等した場合の、安全性・有効性については未確認である。
- ◇ 本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬と同様、投与開始が遅れた場合（発症後48時間以降）は、効果が低いため、重症患者及び重症化が予想される患者に出来るだけ早期に投与を開始する必要があることから、速やかに使用の判断をすべきではないか。

診療ガイドライン等の必要性：

- ◇ 本剤の安全性・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。
- ◇ 本剤は、臨床的な安全性・有効性の知見が限られていることから、新型インフルエンザ発生時に、指定した医療機関で臨床試験を行うなど、安全性・有効性の知見を蓄積すべきではないか。
- ◇ 本剤の臨床的な安全性・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行う臨床試験等で得られた新たな知見をもとに、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はないか。

～その他の指摘～

- ✓ 催奇形性が懸念される薬剤であることから、本剤の流通管理体制は厳格にすべきではないか。
- ✓ 新型インフルエンザ発生時には、本剤を適時に入手可能とすべく流通管理体制を整備すべきではないか。
- ✓ 本剤は、製造に数ヶ月かかることから、製剤で準備しておく必要があるのではないか。

【補足】

- ◇ 本剤は、催奇形性が懸念される薬剤であることから、流通管理体制は厳格であるべきである。また、通常は市場に流通していないことから、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な流通体制を整備する必要がある。