

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

- 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、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、新型インフルエンザ対策における本剤のあり方について臨床的な観点から議論を重ね、平成 29 年 2 月 15 日に新型インフルエンザ対策に関する小委員会に対し報告を受けた。
- 本委員会（平成 29 年 2 月 15 日、3 月 8 日）において、公衆衛生的な観点から本剤のあり方について議論を重ねた。

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。

○本剤の使用を判断するタイミング・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®））全てに対して耐性化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早期に、感染力、病原性や耐性に関するウイルス学的情報と臨床的情報の収集に努め、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。なお、国における本剤の使用に関する検討や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聞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 剤全てに耐性化がみられるような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の必要性があり、位置づけが異なるのではないか。
- ・本剤は、製造に数ヶ月かかることから、製剤で備蓄しておく必要があるのではないか。
- ・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が出現した場合に備え、一定量はあらかじめ備蓄しておく必要があるのではないか。

- ・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、厳格な流通管理が必要であり、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。

○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べきでないか。また、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。

○診療ガイドライン等の必要性

- ・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、平時に、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の作成をするべきではないか。
- ・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初期に、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。

【補足】

備蓄の必要性

- ◇ 本剤は、通常は市場に流通しておらず、また製剤化に数ヶ月かかることを踏まえ、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な流通体制を整備する必要がある。
- ◇ 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初期における本剤の供給は、感染症指定医療機関に限定する。

耐性

- ◇ 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し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、耐性ウイルスは出現当初は伝播能力が低く、ただ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。

- ◇ 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。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。

安全性及び有効性の総論

- ◇ 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。

投与対象者

- ◇ 本剤を投与した場合、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。
- ◇ 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。
- ◇ 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、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。
- ◇ 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と考える。

診療ガイドライン等の必要性

- ◇ 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。