

抗インフルエンザウイルス薬の 今後の備蓄方針について

厚生労働省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 (平成25年6月7日閣議決定(H29年9月12日 変更))

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、**全り患者(被害想定において全人口の25%がri患すると想定)の治療、その他の医療対応に必要な量**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。

新型インフルエンザ等対策ガイドライン

(平成25年6月26日関係省庁対策会議(H30年6月21日一部改定))

備蓄目標量：**4,500万人分**

- 国と都道府県が均等に備蓄する行政備蓄分：3,500万人分
- 流通備蓄量：約1,000万人分

備蓄薬剤の種類：**多様性**を持たせる。

オセルタミビル、ザナミビル、オセルタミビルのドライシロップ、ラニナミビル、ペラミビル、ファビピラビルが備蓄対象。

備蓄薬剤の割合：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を踏まえる。

新型インフルエンザ等対策ガイドラインの概要

(平成25年6月26日 関係省庁対策会議(H30年6月21日 一部改定))

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。

備蓄方針

- 4,500万人分を目標として流通備蓄分約1,000万人分を除き、国と都道府県で均等に備蓄する。薬剤は多様化を図る。また、市場流通割合や想定する新型インフルエンザによる疾患の重症度等を踏まえる。

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。

流通 (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。

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種類と特徴

一般名	備蓄薬					検討対象
	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	バロキサビル
商品名	タミフル® オセルタミビル 「サワイ」®	リレンザ®	イナビル®	ラピアクタ®	アビガン®	ゾフルーザ®
製剤形態	経口薬	吸入薬	吸入薬	静注薬	経口薬	経口薬
作用機序	ノイラミニダーゼ 阻害薬	ノイラミニダーゼ 阻害薬	ノイラミニダーゼ 阻害薬	ノイラミニダーゼ 阻害薬	RNAポリメラーゼ 阻害薬	キャップ依存性 エンドヌクレアーゼ 阻害薬
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	単回
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	単回もしくは 1日1回 ×2日間	適応なし	適応なし	単回
備考	カプセルとドライシ ロップの2剤形				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 合かつ国が必要と判 断した場合に使用。	

※ファビピラビルは市場流通していない。

バロキサビルの作用機序等

先駆け審査指定制度 承認品目(医薬品)の例

医薬品の名称 (申請者)	品目の概要	効能・効果
ゾフルーザ錠10mg、同錠20mg 一般名:バロキサビル マルボキシル (塩野義製薬株式会社)	インフルエンザウイルスが細胞内で増殖する際のウイルスmRNA合成に必要なキャップ依存性エンドヌクラーゼを阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する新規作用機序のインフルエンザ治療薬。	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

- 塩野義製薬株式会社で創製された、日本オリジンの新規作用機序である抗インフルエンザウイルス治療薬

＜先駆け審査指定制度に係る経過＞

- ・平成27年10月、先駆け審査品目(医薬品)に指定。
- ・平成29年10月、先駆け総合評価相談を経て承認申請。
- ・平成30年2月、新有効成分含有医薬品として承認。

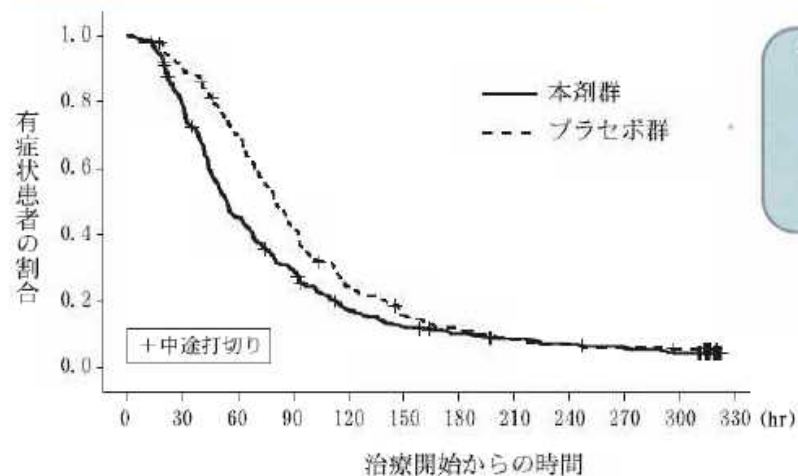


図1 国際共同第Ⅲ相臨床試験でのKaplan-Meier曲線
ゾフルーザ錠添付文書臨床成績の項から引用

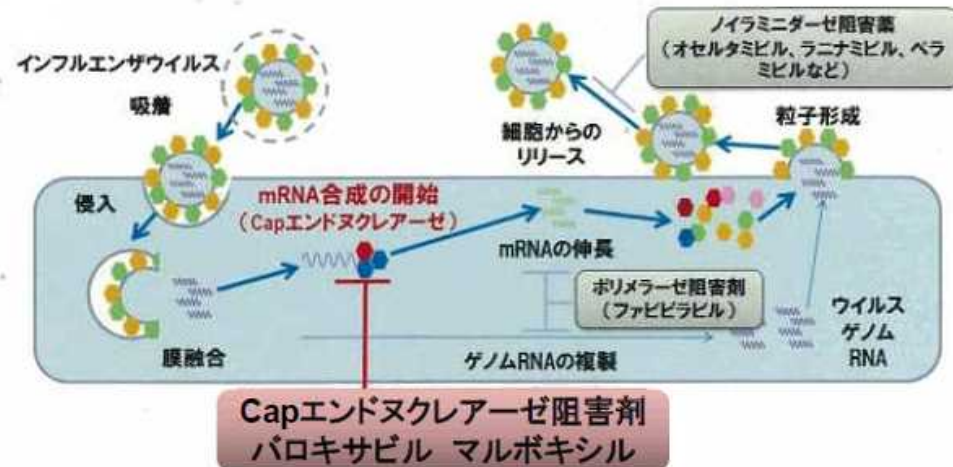


図2 塩野義製薬株式会社プレスリリース資料から引用、一部改変

出典:独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)資料

2019-2020 シーズンにおける 関係学会でのバロキサビルの臨床上の位置づけ

●日本感染症学会

2019年10月24日

一般社団法人日本感染症学会提言 ～抗インフルエンザ薬の使用について～

(抜粋)

以上の点を鑑みて、当委員会では、バロキサビルの使用に関し、現在までに得られたエビデンスを検討した結果、以下のような提言を行います(バロキサビルの単独使用を前提としています)。

- (1) 12-19歳および成人：臨床データが乏しい中で、現時点では、推奨/非推奨は決められない。
- (2) 12歳未満の小児：低感受性株の出現頻度が高いことを考慮し、慎重に投与を検討する。
- (3) 免疫不全患者や重症患者では、単独での積極的な投与は推奨しない。

(註釈)

現時点で、委員(10名)の中には以下のような意見もあります。

- ・成人、小児ともに単独での使用は非推奨とする 2名
- ・12歳未満で単独でのバロキサビル使用を非推奨とする 3名
- ・免疫能の低いと考えられる5歳以下で単独でのバロキサビル使用を非推奨とする 2名
- ・免疫不全患者や重症者にこそ使用すべきである 3名

以上みてきたように、バロキサビルについては、まだ十分なエビデンスに乏しく、今後の基礎および臨床のデータの蓄積と解析により、その使用方針に変更の可能性があります。

出典：日本感染症学会 提言
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/191024_teigen.pdf

●日本小児科学会

2019年10月

2019/2020 シーズンのインフルエンザ治療指針 —2019/2020 シーズンの流行期を迎えるにあたり—

日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会
予防接種・感染症対策委員会

(抜粋)

1. 一般診療における治療

<バロキサビル マルボキサビルについて>

上記のように、同薬の使用経験に関する報告が少ない事や薬剤耐性ウイルスの出現が認められることから、当委員会では12歳未満の小児に対する同薬の積極的な投与を推奨しない。一方で現時点においては同薬に対する使用制限は設けないが、使用に当たっては耐性ウイルスの出現や伝播について注意深く観察する必要があると考える。

なお、免疫不全患者では耐性ウイルスの排泄が遷延する可能性があり同薬を単剤で使用すべきではないと考える。また重症例・肺炎例については他剤との併用療法も考慮されるが、当委員会では十分なデータを持たず、現時点では検討中である。

出典：日本小児科学会HP
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf#search=%27%E6%97%A5%E6%9C%AC%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91%E5%AD%A6%E4%BC%9A+%E3%83%90%E3%83%AD%E3%82%AD%E3%82%B5%E3%83%93%E3%83%AB%27

2021-2022 シーズンにおける 関係学会でのバロキサビルの臨床上の位置づけ

2021年10月28日

●日本感染症学会

一般社団法人日本感染症学会提言

今冬のインフルエンザに備えて

治療編～前回の提言以降の新しいエビデンス～

最終更新日：2021年12月21日

● 抗インフルエンザ薬について

インフルエンザは早期診断に基づく、早期治療を行うことを推奨します。抗インフルエンザ薬に関するメタアナリシスでは、抗インフルエンザ薬の投与は、有熱期間の短縮、インフルエンザ関連合併症が減ること、抗菌薬投与の減少などに寄与することが示されています¹⁻³⁾。バロキサビルに関するランダム化対照試験のメタアナリシスでは、オセルタミビルと比較した場合、臨床症状の改善効果は同等、バロキサビルによる有意なウイルス減少効果を認め、有害事象の発現リスクは低い (OR 0.82 95% CI 0.69-0.98) こと⁴⁾、またメタアナリシスにより、ノイラミニダーゼ阻害薬と比較して、バロキサビルは最も有害事象の発現率が低かったこと²⁾、などが報告されています。

● 薬剤感受性について

2020年のCOVID-19パンデミック以降は全世界でインフルエンザの流行は乏しかったものの、WHO、米国CDC、わが国における2020/21シーズンの抗インフルエンザ薬の薬剤感受性に関する報告では、H1N1、H3N2、B型の何れにも、ノイラミニダーゼ阻害薬低感受性株(代表株としてH1N1 NAH275Y)ならびにバロキサビル低感受性株(PAI38X)の増加はみられませんでした^{12、15)}

ウイルス変異による感受性低下株については、抗菌薬における選択圧とは異なる概念であること、必ずしも臨床症状の推移と一致しないことや、その検出率についても更なる評価が必要であるとする総説もあります²⁴⁾。またノイラミニダーゼ阻害薬に対するNA R292K変異や²⁵⁾、バロキサビルに対するPA E23K変異など²⁶⁾、異なる機序による感受性低下がみられることもあります。PA I38X変異株のハムスター間での伝播性は野生株と同等という報告や²⁷⁾、PA I38NやPA I38R変異では増殖性が低いとも報告されています²⁸⁾。したがって、引き続き薬剤感受性サーベイランスを継続するとともに、臨床的な知見を併せて評価していくことも重要です。加えて重要な視点として、ノイラミニダーゼ阻害薬低感受性ウイルスにおいて、バロキサビル感受性が保たれていることから²⁹⁾、何れかの薬剤の低感受性ウイルスが示唆された際には、作用機序の異なる薬剤が有用であることが示唆されています^{11、30)}。

●日本小児科学会

2021/22 シーズンのインフルエンザ治療・予防指針

—2021/22 シーズンの流行期を迎えるにあたり—

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会

<バロキサビル マルボキシビルについて>

バロキサビル マルボキシビル(ゾフルーザ[®])は、インフルエンザウイルス特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害する。ウイルスのmRNA合成を阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序の抗インフルエンザ薬として2018年2月から製造販売承認を受けている⁵⁾。

バロキサビル マルボキシビル(以下同薬)の抗ウイルス作用や臨床的効果については、インフルエンザに罹患した12歳以上の健常な小児および成人を対象としたランダム化比較試験が2018年に報告され、同薬はオセルタミビルと同様の有効性と安全性が確認されている⁵⁾。以降、12歳未満の小児に関する治験や臨床研究の結果が報告され、概ねノイラミニダーゼ阻害薬と同程度の効果や安全性が示されている^{6、7)}。

上記のように、同薬の使用経験と有効性は集積され、一部他の薬剤に対する優位性を示唆するデータもある。しかし、小児に特化した検討は少なく、薬剤耐性ウイルスの出現が認められる。当委員会では今後の更なるデータの蓄積と検証が望ましいと考え、現時点では12歳未満の小児に対する同薬の積極的な投与を推奨しない。特に、免疫不全患者では耐性ウイルスの排泄が遷延する可能性があり同薬を単剤で使用すべきではないと考える。ただし、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性株が疑われる状況では、使用が考慮される。なお、重症例・肺炎例については他剤との併用療法も考慮されるが、当委員会では十分なデータを持たず、現時点では検討中である。

※ 赤線は2019-2020シーズン以降に示された表現

今後のガイドラインにおける備蓄方針に関する提案

Ⅶ 抗インフルエンザウイルス薬に関するガイドライン

2. 我が国における抗インフルエンザウイルス薬の備蓄方針

現行

案

(1) 備蓄対象薬剤に、関係学会により新たに有用性が評価されたバロキサビルを追加

既存のオセルタミビルとザナミビルに加え、小児等が内服しやすいオセルタミビルのドライシロップ、平成 22 年に抗インフルエンザウイルス薬として承認されており、かつ、国産であるラニナミビルとペラミビルの備蓄を行い、多様化を図る。各薬剤の備蓄割合については、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。

既存のオセルタミビルとザナミビルに加え、小児等が内服しやすいオセルタミビルのドライシロップ、平成 22 年に抗インフルエンザウイルス薬として承認されており、かつ、国産であるラニナミビルとペラミビル、さらに作用機序の異なるバロキサビルの備蓄を行い、多様化を図る。各薬剤の備蓄割合については、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。

(2) バロキサビルを含めた各備蓄薬の購入の優先順位設定

備蓄薬の切替えの優先順位については、オセルタミビルのドライシロップが季節性インフルエンザでも小児を中心に使用されていること等から、迅速に備蓄を開始する。また、ペラミビルについては、点滴静注薬であり重症患者等に使用されることが想定されるため優先的に備蓄を開始する。ラニナミビルについては、既存の備蓄薬が有効期限切れになる時期を勘案しながら、順次、切替えを行っていく。

備蓄薬の切替えの優先順位については、オセルタミビルのドライシロップが季節性インフルエンザでも小児を中心に使用されていること等から、最優先で備蓄し、バロキサビルについては作用機序が異なることから、次に優先して備蓄を開始する。また、ペラミビルについては、点滴静注薬であり重症患者等に使用されることが想定されるため優先して備蓄する。オセルタミビルのカプセル、ザナミビル、ラニナミビルについては、既存の備蓄薬が有効期限切れになる時期を勘案しながら、順次、切替えを行っていく。