

また、審査報告書165ページの下から8行目を御覧ください。本剤の用法、用量については、米国第I/II相試験(US213試験)において有効性が認められた用法、用量から、日本で追加実施された第I相試験結果を基に、日本人でも同様の血漿中濃度推移が得られる用法、用量を推定した結果、日本人の用法、用量として「1日目は1600mg、2～5日目までは600mgを1日2回経口投与する」と設定いたしました。

なお、通常の季節性インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は十分に示されていないこと、本剤は催奇形性等のリスクを有すること、海外で実施された臨床試験成績を中心に国内では検討されていない用法、用量が設定されていることを踏まえると、現段階で承認を考慮する場合には、審査報告書175ページに記載した承認条件を付与する必要があると考えております。

承認条件の内容は順に、薬物動態試験の実施、有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験の実施、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されない厳格な流通管理の実施、本剤の使用に際して患者等に対し文書による説明と同意の取得の実施です。

以上の経緯を踏まえ、記載のような効能、効果、用法、用量、承認条件において、本剤は承認する意義があるものと判断し、「医薬品第二部会」で御審議いただくことが適当であると判断いたしました。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断しております。なお、薬事分科会には報告を予定しております。

また、佐藤委員から事前にコメントを頂いております。

非常に丁寧に、また慎重に審査がなされており感心いたしました。審査報告(1)での機構の結論、催奇形性に対する懸念及び頑健性の高い有効性が示されていないことから、「申請効能に対する本剤の承認は困難であると考える」ことに賛成します。

一方、新型、再興型インフルエンザに対してですが、季節性インフルエンザで劇的な効果を示しているのであればともかく、オセルタミビルを対照薬とした国際共同第III相試験(312試験)では、機構の詳細な検討によりオセルタミビルに劣っているという結論ですし、追加提出された米国第I/II相試験(US213試験)では、1日2回投与群では、プラセボ群に対し、統計的に有意にインフルエンザ主要症状罹病期間が短縮していますが、血中濃度がより維持できるはずだと思うのですが、1日3回投与群ではプラセボとほとんど差がなく、なかなか解釈しにくい結果となっています。

季節性インフルエンザに対してこの程度の有効性ですから、新型、再興型インフルエンザに効果があったとしても、オセルタミビルなどよりは劣ると考えることは自然だと思いますし、「他の抗インフルエンザ薬が無効又は効果不十分」である場合に限定したとしても、致命率の高い新型、再興型に対する本剤の有効性はどの程度あるか疑問に思います。

新型、再興型インフルエンザに対する備えは重要ですが、通常の新医薬品の承認とは異なり、パンデミック対策としてのみ承認するのであれば、パンデミック時の本剤の有効性、及び本剤が備蓄されることにかかる費用対効果も考慮すべき問題だと思われますが、上記の理由から費用対効果がありそうだとは判断しにくいデータではないかと思います。

以上の佐藤委員のコメントについては、審査管理課に確認の上、次のように回答させていただいております。

頂いたコメントについて、審査報告書3ページで御説明しておりますとおり、現状、得られている臨床試験成績では、本剤の季節性のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性はいまだ検証されたとはいえず、米国において臨床での有効性が示唆された段階にすぎないと考えております。

一方、本剤は既承認の抗インフルエンザウイルス薬とは異なる作用機序を有しており、非臨床での検討のみではあるものの、鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)及びA(H7N9)等に対する抗ウイルス作用は期待できることから、最近のインフルエンザを取り巻く現状を踏まえると、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して、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であり、本剤の有効性が期待できる可能性のある場合に、本剤を使用可能な状況にしておくことは意義があると考えております。

なお、承認条件において有効性の検証を行う追加の臨床試験の実施を求めており、引き続き本剤の有効性の確認について十分に検討していくよう、製造販売業者に対して求めることとしております。

また、実際に国の新型インフルエンザ対策において、本剤の活用を検討する場合には、委員からの御指摘のとおり、費用対効果も十分に考慮した上で、かつパンデミック時に実際に使用するかどうかは效能、効果のただし書きのとおり、その際に得られているウイルスの既存の抗ウイルス薬への薬剤耐性の情報も考慮して、慎重に判断すべきと考えており、本剤が承認された場合には、本審査報告書も新型インフルエンザ対策の部局に提供の上、活用を慎重に検討するよう伝達いたします。

以上の内容を佐藤委員に事前に御連絡させていただき、了承していただいております。以上、御審議のほどよろしくお願ひいたします。

○吉田部会長 なかなか難しそうな薬ですけれども、委員の委員方からの御質問、御意見をお願いいたします。

○前崎委員 季節性のインフルエンザに使わないというのは確かにそれでいいと思うのですけれども、高病原性の鳥インフルエンザに効くという理論が少し分からぬのです。例えば、新型インフルエンザとか鳥インフルエンザというのは、我々が抗体を持っていないので、それでいわゆる病原性が強くなるわけです。インフルエンザそのものはA型のインフルエンザなので、生物学的な増殖の過程とか、そういうものは季節性インフルエンザと全く変わらないわけです。どうしてこの薬が、季節性インフルエンザに効かないのに、そういう高病原性、あるいは新型のものに効くかという根拠が今一分からないのですけれども、そこをしっかり説明していただけますか。

○機構 最初の312試験などで用いられた季節性インフルエンザに対する臨床試験については、設定された用量が現在から考えてみるとやや低かったと考察されております。トラフ値で $20\mu\text{g}/$

mL以上を確保することが1つの条件ではないかというのが提案され、それで高用量の試験が現在米国で行われているということで、それでプラセボに対する有効性が見られたというデータが出てきております。

高病原性についてですが、in vitroの部分、それからマウスに高病原性の、今まで得られているH5N1などを感染させて、それで本剤を投与した実験がなされております。これに対してはタミフル等を投与したものと比較して、本剤についてはタミフル耐性を示すウイルス群に対しても。

○吉田部会長 質問の意味はそういうことではないと思いますが。

○前崎委員 vitroのデータは季節性インフルエンザにもある程度効いているわけですね。それで、これだけ臨床試験をして差があるとは言っていますけれども、いわゆるオセルタミビルとか、他の抗インフルエンザに比べるとほとんど差がないというデータです。その結果を持ってvitroで効いているから、高病原性インフルエンザにも同様に効くという理論は理解できません。その理論では恐らく有効なはずなのに、用量が少しそれぐらい増量したぐらいで劇的に差が出るというのを確信が持てないのですが、いかがでしょうか。

○吉田部会長 そうですね。全てのタイピングでもって、vitroでは有効性があったのだけれども、それだったら普通のインフルエンザだってもっと効いてもいいではないのか。普通のインフルエンザに効かないのだけれども、鳥インフルエンザだけ効くという根拠がどこにあるかということだと思いますが。

○機構 御指摘の部分はまだ明確にはなっていないと考えております。その部分はまた検討が必要になってくるのだと思います。

○前崎委員 危機管理の意味で、パンデミック時に備えたいということだと思いますが、パンデミック時にもしこれを使うとなると、現場はかなり混乱すると考えます。そのため慎重を期さないと、社会的に大きな問題になると思います。例えば、前回の2009年の新型インフルエンザのパンデミック時には、妊婦さんは重症化のリスクファクターでした。実際に新型インフルエンザが起こって、妊婦さんに処方する際に「子供はどうでもいいから自分の命を助けてほしい。この薬を投与してほしい」と言われたときに、それは倫理的に許されるかどうかという問題もあります。添付文書上はやってはいけない行為になります。

そういうことも含めて、新型インフルエンザ対策委員会などでも協議されていると思いますが、薬の面から見て、そういうことが本当に倫理的に許されるのかどうかというのは十分考えておかないといけないと思いますその辺はかなり慎重に考えておかないと、大きな社会問題になるのではないかという危惧があるのであるのですが、いかがでしょうか。

○事務局 委員のご指摘のこの薬の位置付けですが、通常の新型又は再興型インフルエンザウイルスが発生しただけでは、本剤を使うものではありません。本剤は、効能、効果にただし書きをしておりますとおり、タミフル、リレンザ、イナビル、ラビアクタなどの既存の薬が効果がない、そういう場合にのみ使うという位置付けにしております。

実際に万が一そういうウイルスが蔓延した場合に、どういう患者さんに投与するかについては、新型インフルエンザ等の対策の関係部局において検討がなされるものと考えておりますが、具体的には新型インフルエンザ等対策政府行動計画に基づき、新型インフルエンザ等に関する様々な情報を国内外から系統的に収集、分析することとされており、新型インフルエンザが発生した場合においては、厚生労働省においてそれらの情報に基づき、アビガン錠の使用の必要性や、その投与対象も含めて検討がなされるものと考えております。

その検討結果に基づいて、アビガン錠については製品の出荷自肅要請の解除を行うとともに、製造販売業者において適切な投与対象の考え方、及び安全対策の徹底のために必要な情報の周知に対応するように求め、また国においても情報の適切な周知等に協力していきたいと考えております。

○吉田部会長 いかがですか。

○前崎委員 それは、私も佐藤委員と同じ意見で、今ここで承認しなくてはいけないのかという疑問があるのです。もう少しきちんと、論点を整備した後でもいいのかと思います。これは薬だけの問題ではない要素がかなりあるので危惧しております。佐藤委員と同じように、例えばパンデミックが起こっても、それが耐性であるかどうか、あるいはタミフルが効かないかどうかというのは、ある一定の期間経過しないと分かりませんし、ある程度の時間的猶予もあると思いますので、緊急性が現時点であるとは考えません。

○審査管理課長 一方で先ほど前崎委員の方から、いつぐらいにパンデミックが起きるか分からないというお話がありました。10年先かどうかも分からず、1年以内かも分からずのところがあります。昨今は中国等の状況において、様々な事象が発生しているところから、まずその薬の承認をしておく。流通させるかどうかということと、誰に投与させるかというのは厳格にするということです。薬の承認をすべきかどうかというところで、準備をしておくというのも、また一方で非常に意義があるのではないかと考えて、今回この部会にお諮りしたということです。

○吉田部会長 それはわかりますが、本薬の場合、有効性もさることながら有害事象にもかなり厳しいものがありますし、使うか使わないかの判断はドクターではなくて、多分行政がするのだろうと思うのです。そうすると、実際にどういうシミュレーションが存在していて、どういう場合はどう対応するというようなマニュアルまできちんとしておかないと、なかなか簡単に決められないということもあるうかと思います。これで良いのか、悪いのかというところを含めて、もう1回皆さんの御意見をお伺いしてみたいような気もします。

私たちの立場としては、色々と問題があるにしても効く可能性がどれぐらいあるかどうかということについては、少なくとも専門的な立場からコメントしておくべきだろうと思います。先ほど前崎委員が言われたように、vitroでは効くはずなのに、臨床では普通のインフルエンザにも余り効いていないの、なのに、どうして鳥インフルエンザだけ効くかもしれないと思うかと言われれば、確かにこれはきついです。今、アメリカで様々なデータを見ているようですけれども、これは今後どういう展開になりそうなのでしょうか。

