

2019年4月8日

厚生労働大臣 根元 匠 殿
塩野義製薬株式会社代表取締役社長 手代木 功 殿

ゾフルーザと先駆け審査指定制度に関する要望書

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4
AMビル4階
TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080
yakugai@t3.rim.or.jp
<http://www.yakugai.gr.jp>

第1 要望の趣旨

以下の対応を求める

- 1 ゾフルーザの販売を中止すること
- 2 薬機法改正に当たり、先駆け審査指定制度については、以下の事項を省令に明記し、これを厳格に解釈適用すること
 - (1) 適用対象は、現在厚生労働省が定める指定要件を満たす場合に限ること
 - (2) 省令に、一度指定をした後も要件を満たさないことが明らかになった場合にはすみやかに指定を取り消すべき旨を明記すること

第2 要望の理由

1 ゾフルーザとは

- (1) ゾフルーザ錠、ゾフルーザ顆粒（一般名：バロキサビル マルボキシル）は、日本国内では塩野義製薬株式会社が製造販売する抗インフルエンザ薬である。

単回経口投与することで、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害するという新規の作用機序により、インフルエンザウイルスの増殖を抑制するとされている¹。

- (2) 本剤は2018年2月、「先駆け審査指定制度」の適用により、承認申請から4ヶ月と短期間で承認された²。

先駆け審査指定制度は、一定の要件を満たす画期的な新薬等について、開発の比較

的早期の段階から、薬事承認に関する相談・審査等を優先的に行う制度である³。通知による運用が先行し⁴、2019年の第198回通常国会に提出された薬機法改正案で初めて規定が新設されている⁵。

(3) 国立感染症研究所・病原微生物検出情報 2019年3月12日速報記事によると、今シーズン日本国内の医療機関に供給された本剤は550.9万人分と報告されており、承認後1年以内に、極めて多くの患者に処方されたと推定される⁶。日刊薬業2019年2月8日の記事によれば2019年1月の本剤の売上額は約174億円と推計されており、単月の売上としてはすべての医療用医薬品の中で単独1位のベストセラーとなっている⁷。

2 ゾフルーザの問題点

しかし、本剤には以下のような問題点がある。

(1) 有効性は既存薬とほぼ同等

添付文書に記載されている治験結果によると、本剤のインフルエンザ治療効果は、服用しない場合（プラセボ服用）と比較して、すべての症状がなくなるまでの期間を26.5時間短縮するにすぎない（すべての症状が消失するまでの時間は、プラセボ群で中央値80.2時間であったのに対し、本剤の中央値は53.7時間であった）⁸。

表8 国際共同第Ⅲ相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間※1

投与群	例数※2	中央値(hr) [95%信頼区間]	p値※3
本剤	455	53.7 [49.5, 58.5]	p<0.0001
プラセボ	230	80.2 [72.6, 87.1]	

※1：インフルエンザの各症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感）の全ての症状が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間と定義した。ただし、その状態が少なくとも21.5時間以上持続していることを条件とした。

※2：欠測例（本剤群1例、プラセボ群1例）は除外

※3：インフルエンザ7症状の合計スコア（11点以下、12点以上）及び地域（日本/アジア、その他の国・地域）を層とした層別一般化Wilcoxon検定

つまり治療効果は服用しない場合に比べ、症状がほぼ1日早くおさまるとい程度のものであり、これは既承認薬であるタミフル（一般名オセルタミビル）の23.3時間短縮⁹とほぼ同等である。作用機序に新規性があっても、臨床上的効果で見れば既存薬に比べ極めて高い有効性があるわけではない。

(2) 耐性ウイルスを発生させやすい

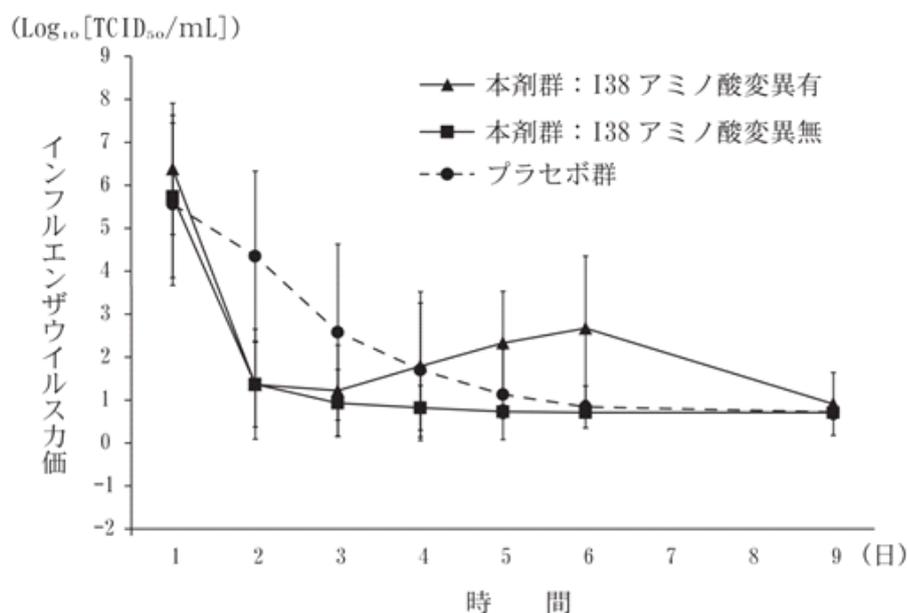
本剤は高率で耐性ウイルスを発生させる。本剤の使用によって、高い確率でインフル

エンザウイルスのPA蛋白質の38番目のアミノ酸に変異が起き、本剤が効かない耐性ウイルスが検出されるようになることがわかっている¹⁰。

国立感染症研究所の2019年3月18日付「抗インフルエンザ薬耐性株検出情報」によると、これまでに国内で検出されたA香港型(H3N2)インフルエンザウイルスのうち、耐性を獲得していた割合は22.1% (113株中25株)に達していた¹¹。つまり今シーズン本剤の投与を受けた多数の患者のうち、A香港型に感染した人の約5人に1人は、耐性獲得によって実際には有効性がほとんどなかった可能性があるということになる。

本剤のA型インフルエンザに対する治療で耐性ウイルスが高率で発生する問題は、すでに治験段階から知られており、添付文書によると、治験では、耐性ウイルス発生率は12歳以上では9.7% (370人中36人)、12歳未満では23.4% (77人中18人)であったと記載されている¹²。このような高率の耐性ウイルス検出は、タミフル等の他の既存薬にはない特徴である。

さらに添付文書には、耐性を獲得した症例では、投与後5、6日目のウイルス力価がプラセボ群より増えていたというデータ(下図参照)も記載されている。本剤を服用した患者のほうが、服用しない場合に比べて症状が長引いていた可能性さえあるのである。



(3) 本剤使用の継続によって有効性はさらに低下していく

前記3月18日付抗インフルエンザ薬耐性株検出情報によれば、耐性が確認された株のうち3症例は、本剤の投与を受けていない患者であった。つまり耐性を獲得したウイルスが、すでに人から人への感染を起こし、流行を始めていると考えられるのである。

このことは、今後、日本国内での耐性ウイルスの検出率がしだいに増加していき、本剤投与によって効果が得られない患者の割合が増加していく可能性が高いということである。すなわち、このまま漫然と多数の患者への本剤の使用を認めていけば、我が国のインフルエンザ患者に対する本剤の有効性は相対的にさらに低下していくことが予想される。

(4) 出血リスクと高い副作用報告率

厚生労働省は、2019年3月添付文書の重大な副作用欄に「出血」を書き加えるよう指示した¹³。厚生労働省によるとゾフルーザ投与後出血した症例が、因果関係不明の例も含めて25例報告され、うち3人が死亡例であったためである¹⁴。特に抗凝固剤ワルファリンを常用している場合には、大出血となりかねないため「併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること」という記述が添付文書に追加された¹⁵。

また2018年12月25日付医薬品安全性情報によると、ゾフルーザ発売直後の推定使用実績約3.7万人の段階で、副作用として、2人の死亡例、2人の異常行動が報告されている¹⁶。

本剤使用後の死亡例についてはいずれも「情報不足」等の理由で因果関係は評価できないとされたが¹⁷、推定使用人数3.7万人中の2人（10万人当たり5.41人）という死亡報告数は例えばタミフルの死亡報告数が昨シーズンの推定使用人数377万人中7人（10万人当たり0.19人）であったのに比べると約28倍と高率である。

このような安全性への懸念を検証するため、今シーズンの副作用報告の最新情報について、厚生労働省は早急に集計して公表する必要がある。

3 販売の中止

以上のとおり、本剤はもともと飲まない場合に比べ約1日早く治る程度の限定的な有効性しかないうえに、A香港型ウイルスに約5人に1人以上の割合で耐性ウイルスが発生して効果が得られていないと考えられる。また今後さらに耐性ウイルスの割合が増えて、有効性が低下していく可能性がある。

その一方で、出血リスクや副作用報告に死亡の副作用報告数が多いなどの安全性への懸念がある。

これらを総合すれば、服用が1日で済むという利点を考慮しても、もともと自然に治癒することが期待され、薬による治療が必須とはいえないインフルエンザの治療薬として、リスクとベネフィットのバランスを著しく失していると言わざるをえない。

前記のとおり、550万人以上と推計される今シーズンの本剤の使用者における副作用報告については未だ公表されていないが、販売当初の3.7万人の使用の時点における副作用報告に照らせば、その結果には大きな懸念がある。

今後公表される今シーズンの副作用報告の内容如何では承認取消も検討すべきであるが、現段階においても少なくとも販売を中止するべきであると考えられる。

4 先駆け審査指定制度における問題

(1) 先駆け審査指定制度

前記のとおり、本剤は先駆け審査指定制度における指定薬として承認された。

厚生労働省は、先駆け承認制度の適用の指定を受けるためには、以下の4要件を満たすことが必要であるとしている¹⁸。

- ①治療薬の画期性：原則として、既承認薬と異なる新作用機序であること
- ②対象疾患の重篤性：以下のいずれかの疾患に該当するものであること。生命に重大な影響がある重篤な疾患、根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続し

ている疾患

- ③対象疾患に係る極めて高い有効性：既承認薬が存在しない又は既存の治療薬若しくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれること（著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む）
- ④世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思

（２）指定の要件を満たしていない

しかし、既に明らかなおり、本剤は、指定要件の③の「対象疾患に係る極めて高い有効性」を持っていない。ウイルス増殖を抑える作用機序において新規性はあるが、治験で得られた臨床上的効果は、既存の治療薬＝タミフルとほぼ同等であり、既存の治療薬に比べて有効性の大幅な改善が見込まれないことがわかっている。さらに高率に耐性ウイルスが生じるという点を考慮すると、今後むしろ有効性が既存の治療薬よりも相対的に低下していく可能性さえある。

従って、本剤は本来先駆け審査指定制度の指定対象とするべきではなかったし、指定後も治験の進捗に伴って、指定要件を欠くことが明らかとなったはずであるから、その段階ですみやかに指定を取り消すべきであった。

（３）制度に内在する問題

先駆け審査指定制度は、厚生労働省の説明によれば、審査期間を６ヶ月とすることを目標とし、指定を受けると、コンシェルジュが専任され、コンシェルジュは進捗管理の相談、承認申請者及び承認審査関係部署との調整を行うとしている。

日本発の画期的な新薬による恩恵を国民が受けるには、新薬があくまで有効で安全なものであることが必要である。従って、国民が審査機関に期待することは、中立的な立場から適切な審査を行い、国民の生命健康を守るという使命を果たすことである。

しかし、先駆け審査指定制度は、開発段階から審査当局が企業の相談役になって早期承認を目指して伴走するという制度であり、審査当局は伴走を始めた途から引き返しにくいという潜在的な危うさをはらんでいる。

特に本制度の元では治験の結果がすべて明らかになる前の段階から相談等が始まることも想定されており、治験結果が明らかになったところで、想定外のことが生じたり、あるいは懸念されていたことが現実化したりして指定要件を満たさないことが明らかになる場合が生じうるが、そのような場合にも指定を取り消して、腰を据えて審査をするというあるべき対応がとりにくいということは容易に想定できる。

本剤においても、指定自体に問題があったと考えられるが、その後も指定取り消しがないまま承認に至ったことは、本制度がもつ弱点を露呈した教訓ともいえる。

（４）省令に明記することが必要

前記のとおり、先駆け審査指定制度については、2019年の通常国会に提出された薬機法改正案に条文が新設され法制化が予定されているが、国民の健康にかかわる事項であるから、法に基づく行政を実現するため、少なくとも適用の要件や、一度指定をした後もこれを満たさないと判断された場合には、指定を取り消すべきことは、省令

に明確に定め、運用に当たっても厳格に解釈適用をする必要がある。

5 結論

以上により、前記の要望の趣旨のとおりの対応を求める。

以上

¹ ゴフルーザ添付文書

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340018_6250047F1022_1_06

² 審査報告書

http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180312001/340018000_23000AMX00434000_A100_1.pdf

³ 先駆け審査指定制度について

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp150514-01.html

⁴ 先駆け審査指定制度の試行的実施について（薬食審査発 0401 第 6 号平成 27 年 4 月 1 日）

<https://www.pmda.go.jp/files/000204929.pdf>

⁵ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律案

<https://www.mhlw.go.jp/content/000489906.pdf>

⁶ 国立感染研究所 病原性微生物検出情報 2019 年 3 月 12 日速報記事

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/8664-470p01.html>

⁷ 日刊薬業 2 月 8 日記事

<https://nk.jiho.jp/article/139584>

⁸ ゴフルーザ添付文書（前掲）

⁹ タミフル添付文書

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_6250021M1027_1_38

¹⁰ 2018-19 シーズン バロキサビル耐性変異株検出状況の中間報告（国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター第一室 全国地方衛生研究所）

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2068-flu/flu-dr/8708-flu-20190329.html>

¹¹ 国立感染研究所 抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 2019 年 3 月 18 日付（抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2019 年 03 月 18 日）

<https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/resistance/20190318/dr18-19j20190318-1.pdf>

¹² ゴフルーザ添付文書（前掲）

¹³ 「使用上の注意」の改訂について（平成 31 年 3 月 1 日薬生安発 0301 第 1 号）別紙 2

<http://www.info.pmda.go.jp/kaiteip/20190301A001/02.pdf>

¹⁴ バロキサビル マルボキシルの「使用上の注意」の改訂について（2019年3月1日 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
<http://www.pmda.go.jp/files/000228446.pdf>

¹⁵ ゴフルーザ添付文書改定
<https://www.shionogi.co.jp/med/download.php?h=cf6889cd9995da00b7f136879bfc6eee>

¹⁶ 2018年12月25日「医薬品・医療機器等安全性情報」No.359「1.抗インフルエンザウイルス薬の安全性について」
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000463321.pdf>

¹⁷ 平成30年度第9回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料2-7 バロキサビル マルボキシル（ゴフルーザ）の国内副作用報告状況
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000377866.pdf>

¹⁸ 先駆け審査指定制度について（前掲）