

新興再興感染症の脆弱性評価

海外の一事例の検討として米国の新型インフルエンザ対策に関する
プレパンデミックワクチン及び抗インフルエンザウイルス薬備蓄に関する共同会議

研究分担者 氏名 田村大輔 自治医科大学 小児科学 講師

研究要旨

日本では、新型インフルエンザ対策として、平成17年から抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を、平成18年からプレパンデミックワクチンの備蓄を開始した。

抗インフルエンザウイルス薬及びプレパンデミックワクチン有効期限切れに伴い平成28年厚生科学審議会感染症部会で今後の備蓄方針の審議が行われ、現在の諸外国の備蓄状況の把握と今後の方針の調査が重要とされた。

上記審議会の内容を踏まえ、本研究では、抗インフルエンザウイルス薬及びプレパンデミックワクチンの備蓄の現状の把握のため、米国Biomedical Advanced Research and Development Authority(BARDA)及びAssistant Secretary for Preparedness and Response(ASPR)と会議を行い、米国における備蓄の現状把握の現状把握と将来的な懸念事項について会議を行った。

A. 研究の目的及び背景

平成17年度から、新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を開始した。備蓄薬はオセルタミビルであり、目標量は、国民の23%に相当する2500万人分とした。その後も議論が重ねられ、平成20年度、備蓄目標量を国民の45%に相当する量に変更した。また、新型インフルエンザ発生時、オセルタミビルに耐性化したウイルスの流行の懸念もあったことから、備蓄量の一部にザナミビルの導入を決定した。平成24年度にはザナミビルの割合を全体の備蓄量の20%まで引き上げ、オセルタミビルに耐性化したウイルスへの対応とした。

平成25年4月に新型インフルエンザ等対策特別措置法(以下、「特措法」)が施行され、また、同年6月に新型インフルエンザ等対策政府行動計画(以下、「政府行動計画」)及び、新型インフルエンザ等対策ガイドライン(以下、「ガイドライン」)が策定され、新型インフルエンザ等(新型インフルエンザ及び新感染症)が発生した場合の、新たな対応方針が示された。

国及び都道府県で備蓄している一部の抗インフルエンザウイルス薬の有効期限が平成28年度に切れることから、国民の45%相当量を下回ることとなった。そのため、平成27年4月、厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、(1)備蓄薬の多様性の議論と(2)備蓄目標量の考え方の整理が行われた。現行の備蓄量の算定根拠は、以下の通りである。

国民の45%相当量の抗インフルエンザウイルス薬の備蓄目標量の試算根拠

[1]患者の治療

①人口の25%が新型インフルエンザウイルスに罹患し、その全員が受診

→3200万人分

②新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性

→750万人分(※患者の1割250万人が重症化すると想定)

[2]予防投与

発生早期には、感染拡大防止のため、同じ職場の者などに投与する可能性

十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等に投与する可能性

→300万人分

[3]季節性インフルエンザウイルスの同時流行

季節性インフルエンザが同時流行し、全患者に投与した場合

→1270万人分

多様性に関わる議論の結果、小児患者への治療及び投与経路の異なる薬剤の備蓄の重要性が確認され、「オセルタミビルDSは迅速に備蓄」、「ペラミビルは優先的に備蓄」、「ラニナミビルは、既存の備蓄薬の期限切れのタイミング時に備蓄」との、結論が得られた。一方、備蓄目標量の考え方の整理では、試算根拠となっている[1]～[3]の項目ごとに検討がなされ、すべてにおいて、最新の科学的根拠に基づき考える必要があるとされた。

審議会では、現時点で知り得た諸外国の備蓄状況と共に、日本の保険制度や、医療事情等を含めた幅広い議論が進められていたが、委員及び有識者からは、今後も備蓄薬の議論を行うにあたり諸外国の備蓄状況の正確な把握

握を積極的に行っていく必要があるとの意見が出された。

プレパンデミックワクチンについては、平成18年から備蓄を開始し、4種類のワクチン株（インドネシア株、チンハイ株、アンフィ株、ベトナム株）を鶏卵培養法にて製造しそれぞれ約500万～1,000万人分の原液を備蓄すること、その一部を製剤化（約54万人分）することとした。平成27年、細胞培養法にて製造されたインドネシア株ワクチンが交差免疫性に優れているという結果を受け、鶏卵培養法と共に細胞培養法でのインドネシア株ワクチンの備蓄を決定したが、平成28年、細胞培養法製造のインドネシア株ワクチンは野生株の交差免疫性が十分ではない旨の新しい研究結果が国立感染症研究所より示された。プレパンデミックワクチンに関する科学的知見は、アジュバントや接種間隔等の研究で、毎年多くの進捗があること、また製造及び製剤化には一定の時間が必要であることから、平成28年第19回厚生科学審議会感染症部会において、今後のプレパンデミックワクチンの備蓄方針が検討され、「検討時点で危機管理上の重要性が高いワクチン株の備蓄を優先する」と取り纏められた。

審議会では、現時点で知り得た諸外国のプレパンデミックワクチンの製造方法やアジュバントの使用状況、そして備蓄状況を確認し、諸外国と比較し、より良い備蓄方法について幅広い議論が進められていた。今後もプレパンデミックワクチンの議論を行うにあたり、委員及び有識者からは、諸外国の備蓄状況の正確な把握を積極的に行っていく必要があるとの意見が出された。

以上より、本研究の目的は、新型インフルエンザ対策の海外の一事例の検討として、まず米国の新型インフルエンザ対策の現在の備蓄状況の把握を行う事である。

米国の新型インフルエンザ対策の中心はBiomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)及びAssistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR)であり、これら機関と共同会議を行い、日本の新型インフルエンザ対策における抗インフルエンザウイルス薬及びプレパンデミックワクチンの備蓄における情報共有を行った。

B. 倫理面への配慮

本研究は、動物実験の実施を含まない。また、個人情報等を扱う性質のものではなく、特段倫理的配慮を必要とする事項はない。

C. 研究方法及び内容

今回の日米意見交換会議は、BARDAの Ruben Donis PhD, Director (acting), Influenza and Emerging Diseases Division (IEDD)に会議の趣旨を説明しコーディネートを依頼し実現したのもである。

平成28年2月10日、本研究班代表者斎藤智也氏と共に、米国ワシントンDCのBARDA及びASPR オフィスを訪問した。

会議の詳細は、以下の通りである。以下の取り纏め内容については、米国 BARDA 及び ASPR にも合意を得ている。

C-1). Participants

Japan Delegation

1. Tomoya Saito
Senior Chief Researcher/ Office of Health Crisis Management, National Institute of Public Health, Japan
2. Daisuke Tamura
Associate Professor, Department of Pediatric, Jichi Medical University

BARDA

1. Ruben Donis, Director (acting), Influenza and Emerging Diseases Division (IEDD)
2. Vittoria Cioce, Chief, Vaccine Stockpile Branch, IEDD
3. Mike Ohara, Subject Matter Expert, Vaccine Development Branch, IEDD
4. Melissa Willis, Chief, Therapeutics Branch, IEDD
5. Robert Walker, Director, Division of Clinical Sciences
6. James King, Pediatrician, Division of Clinical Sciences
7. James Little, Division of Regulatory and Quality Sciences
8. Karen Biscardi, Subject Matter Expert, DRQS
9. Joseph Larsen, Director, Chemical, Biological, Radiological and Nuclear Medical Countermeasures, CBRNMCD.

ASPR

1. Robin M. Moudy, Chief, International Partnerships Branch, Division of International Health Security, Office of Policy and Planning, ASPR, DHHS
2. Jun Sugihara, Liaison Fellow, Division of International Health Security, Office of Policy and Planning, Assistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR), DHHS
3. Adam Tewell, International Health Policy Analyst, ASPR

C-2). Executive Summary

The purpose of the meeting was to exchange information on national plans for MCM preparedness in Japan and the United States. We discussed the current strategies for acquisition and management of vaccines and antiviral drugs in the inter-pandemic

period, provided updates on stockpile policies and the rationale for continuation of policies that remain appropriate and changes to be implemented in the near future. Global and national landscapes of medical countermeasures for pan flu preparedness with regards to sustainability and innovation were discussed. Finally, challenges and opportunities related to development of medical countermeasures to treat infections caused by antibiotic resistant bacteria were discussed.

C-3). Main technical points

Japan Pandemic preparedness

Vaccine

Stockpile preparedness goal since 2006 comprises H5N1 vaccine representing the major clades 1, 2.2, 2.3 and 2.4 @ 5-10M doses each.

Each of the 4 clade stockpiled is replenished every 3 years. Antigen stored in bulk.

Diverse vaccine products are stockpiled – including non-adjuvanted, alum-adjuvanted and AS03-adjuvanted vaccines from various manufacturers.

Clade 1 stockpile will be discarded in 2018, and remaining clades in the next 2 years, with only one clade stockpiled after 2020. A small adjuvant stockpile is also maintained.

Therapeutics

Stockpile preparedness: current target is 56.5 M treatment courses of oseltamivir (oral), zanamivir (inh), laninamivir (inh) and peramivir (IV)

US Pandemic preparedness

Vaccine

Stockpile goal of 40M doses – H5N1 (4 clades) and H7N9 (1 lineage) antigen in bulk. Adjuvants (MF59 and AS03) stored filled or in bulk.

Clinical trials conducted to support pre-EUA submissions to FDA – including safety and immunogenicity of products held for 7 to ≥10 years in storage.

Vaccines and adjuvants tested regularly and kept in stockpile until test results show unacceptable performance – regardless of the expiration date supported by the regulatory license.

Therapeutics

Stockpiled 81M treatment courses of licensed NAI drugs: oseltamivir, zanamivir and peramivir.

Developing new antivirals to address critical unmet need for treating severely ill, hospitalized and pediatric population:

Janssen VX-787 cap-binding inhibitor and Visterra VIS-410 broadly cross-reactive HA-stalk mAb.

Challenges to enroll severely ill/hospitalized patients into clinical trials; high costs and extended timelines – ongoing efforts include improving clinical endpoints and recruitment.

C-4). Joint Conclusions

Both sides expressed concern about budget challenges to sustain pandemic vaccine stockpiling.

Until universal influenza vaccines or highly effective antivirals become available, it is imperative to sustain current capabilities.

D. 考察

新型インフルエンザは、いつ、どこで、どの亜型ウイルスが起こるか予想できない。そのため、将来起こる可能性のある新型インフルエンザウイルスを予想し、感染者を対象とした治験を行う事は事実上不可能である。そのため、被害想定に基づき有効性が予想される薬剤やワクチンを一定量備蓄する事は、新型インフルエンザ対策の一環として重要である。

平成28年度に開催された厚生科学審議会感染症部会において、現在、国（抗インフルエンザウイルス薬備蓄は都道府県も行っている）が行っている抗インフルエンザウイルス薬及びプレパンドミックワクチンの今後の備蓄方針に関する議論が行われ、諸外国の備蓄状況に関しては、1）諸外国の備蓄状況の詳細な把握は重要であること、2）引き続き、諸外国の備蓄状況の把握を積極的に行っていくことが、重要課題とされた。

D-1). 米国のプレパンドミックワクチン

プレパンドミックワクチンの備蓄量は、4000万人分であり、4種類の異なるcladeのH5N1ワクチンと、1種類のH7N9ワクチンが、Bulkで保存されている。使用予定のアジュバントは、MF59とAS03の2種類であり、こちらもBulkで保存されている（一部はシリンジで保存）。ワクチン及びアジュバントの有効期限は、7年から10年である。定期的な安定性及び有効性試験にて、ワクチンの状況を確認し、それらのデータはFDAに提出されている。

D-2). 米国の抗インフルエンザウイルス薬

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄は、810万人分である。種類は、オセルタミビルとザナミビルの2種類のみであるが、一部少量、ペラミビルを備蓄している。新型インフルエンザが既存薬に耐性化した場合や重症化等の懸念も考慮し、現在、数種類の新薬の治験を行っている。

E. 結論

新型インフルエンザ対策の中で、プレパンデミックワクチン及び抗インフルエンザウイルス薬の備蓄は重要な施策であり、国家の機微に関する事項も多い。本研究において、米国でのプレパンデミックワクチンの備蓄種類と量、そして2種類の異なるアジュバントの備蓄、さらに日本より2倍以上長い期間、備蓄を行っている事実を確認できた。抗インフルエンザウイルス薬では、日本の約1.5倍の備蓄量であるものの、備蓄薬は2種類に絞られていること、一方で、作用機序の異なる新薬の治験を積極的に行い、既存の薬剤に耐性化や重症化が懸念される新型インフルエンザに対応できるように柔軟な対策をたてている事など、米国の新型インフルエンザ対策の核となる情報を得る事もできた。

一方で、BARDA及びASPRは、新型インフルエンザ対策予算は、懸念材料であることを認識しており、非常に有効な薬剤やワクチンが開発されない限りは、現状を維持していかなければならないと考えている。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし