

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスク
マネジメントに資する感染症のリスク評価及び
公衆衛生的対策の強化に関する研究

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書
(2017 - 2019年度)

研究代表者 谷口 清州

令和2(2020)年 3月

目次

I . 総合研究報告

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリスク
評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究 ----- 1

谷口清州

(資料) 新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価

(資料) プレパンデミックワクチンの備蓄に関する研究のまとめ

II . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 126

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリスク評価
及び公衆衛生的対策の強化に関する研究

総合研究報告書

研究代表者 谷口 清州（国立病院機構三重病院臨床研究部長）

研究要旨

パンデミック発生時のリスクマネジメントのために、パンデミック発生初期に疑い例と確定例の情報を整理集約するための電子システムを開発、その運用を実証するとともに、自己研修プログラムを作成し、システムをスタンバイとした。折からの COVID-19 のパンデミックの発生に際し、厚労省からシステムを COVID-19 に適応させるよう指示を受け、改修を行った。また、携帯電話の位置情報を使用した濃厚接触者のリスク評価システムに関する検討を進め、その課題と手法を整理した。それに引き続くパンデミック進展過程における、重症度や医療負荷のリスク評価を行うために、国立病院機構の電子カルテデータベースからデータを抽出し、ほぼリアルタイムで臨床的重症度や医療負荷の評価を行うアルゴリズムを完成した。また感染症法に基づくデータによってリスクアセスメントを行い、国立病院機構のデータを含めて、WHO が進めている PISA に適用可能かを検討後、パラメータの設定を行った。パンデミック時の事前準備として備蓄されている抗インフルエンザウイルス薬について、現状の季節性インフルエンザで使用されている量を各種公開資料からの推計方法を開発し、これによって、備蓄されている抗ウイルス薬と実際使用されているものを持続的に評価する手法を設定した。日本でのプレパンデミックワクチンの備蓄について、米国 BARDA/CDC、WHO/WPRO、日本の周辺国及び専門学会での状況を調査し、日本の評価方法についても検討した。今後系統的な評価を行って議論を行うことが望ましいと考えられた。

研究分担者

奥村 貴史（国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター 特命上席主任研究官）

田辺 正樹（三重大学医学部附属病院 医療安全・感染管理部 准教授）

堀口 裕正（国立病院機構本部 総合研究センター診療情報分析部 副部長）

松井 珠乃（国立感染症研究所 感染症疫学センター 第一室長）

中島 一敏（大東文化大学スポーツ健康科学部 教授）

A . 研究目的

我が国では次期新型インフルエンザへの事前対応として高病原性を想定して準備していたが、2009 年のパンデミックは A/H1N1 亜型で多くは軽症であった。それにもかかわらず、最初の想定通りの高病原性のインフルエンザへの対応方針がそのまま実行されたため、現場での混乱がみられ、新型インフルエンザ対策総括委員会での事後評価では、重症度に応じた柔軟な対策ができなかったことが反省点として挙げられた。世界保健機関 (WHO) においても同様の議論から Pandemic Guidance を改訂し、状況に応じた Risk assessment に基づいて柔軟に対応する方針とした。

日本の経験および WHO の勧告を踏まえ、日本でも新型インフルエンザ等特措法が制定されたが、基本方針であるリスクアセスメントの枠組みとそのための情報収集体制は整備されていない。また、我が国は抗ウイルス薬やプレパンデミックワクチンの備蓄も行われているが、その量が適正なのか、今後どのように継続していくかも議論していく必要がある。

これまでの研究によって、発生初期の新型インフルエンザの状況を評価するために、初期の疑い症例情報を集約するシステム (Fast Few Hundreds System : 以下 FFHS) が開発されている。これについて、実際の発生シミュレーションを通じて評価し、その結果明らかとなった課題を解決することによって、実用レベルのシステムにし、実際のパンデミックに備えてスタンバイ状態にすることを一つの目的としている。。また、当初は患者を探知したらその濃厚接触者を管

理する、Search and Containment strategy によって感染の拡大を防ぐこととされているが、これは一般的には発症者をインタビューして行動歴を調査し、濃厚接触者を特定していた。しかしながら、大勢が集まる場所や不特定多数が集まる場所では、その接触者を特定するのは極めて難しい。そこで、携帯電話端末の持つ位置情報を使って接触リスクを評価してそれを接触者に通知するシステムを開発できないかとの発想の元に昨年度から調査を開始した。今年度までで、必要な課題整理を終了させることを目的とした。

また、その後パンデミックの進展に伴って変化して行く疫学状況を経時的に評価していくために、既存の感染症法によって規定されているインフルエンザの外来受診者数サーベイランスと入院サーベイランスによって重症度が評価できるかどうかについての検討を行うとともに、国立病院機構が維持しているリアルタイム電子カルテネットワークである国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive ; NCDA) に、これまでの研究で設定したインフルエンザ重症度と医療機関負荷の評価アルゴリズムを導入して、リアルタイムで新型インフルエンザの重症度とインパクトを評価出来るかを検討していくこと。そしてパンデミック発生時にこのシステムを準備しておくことを上位目標とした。

また、パンデミック発生時のリスクアセスメント手法として WHO が提唱している、Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA) があるが、本邦で利用可能な感染

症サーベイランスデータを使用して Assessment が可能かどうかを試行する。また、他の本法で利用可能なデータ、そして、上述の NCDA のデータが、この手法を適用できるかの検討を行い、実際の指標を設定して、パンデミック発生時に使用できるようにしておくことをもう一つの目的としている。

一方、我が国ではパンデミックに備えて、抗インフルエンザウイルス薬やプレパンデミックワクチンが備蓄されているが、新たな抗ウイルス薬の開発や、パンデミックワクチン生産体制の準備状況、そして鳥インフルエンザウイルス感染症の状況などは常に変化しており、これらは上述のサーベイランスや重症度評価体制とも大きく関わってくるため、プレパンデミックワクチンや抗ウイルス薬の備蓄の再評価は極めて重要なものである。本研究班では、状況の変化に合わせて、経時的にこれらの備蓄状況を再評価し、また今後の評価の枠組みを考えていくためにも、世界のパンデミックリスクアセスメントの状況を調査すると共に、我が国での評価体制の整理のために必要な資料の作成を目指す。

B . 研究方法

来るべきパンデミックへの備えとして症例の情報を効率的に集約し管理しうる体制の確立のため、我々はファックスと Web を組み合わせて数百例の患者情報の迅速簡便な収集・共有を実現するシステムを開発した。この FFHS は使用して患者発生シミュレーションを行い、明らかとなった課題を受けたシステムの改修、および本システムの核となる OCR エンジンの改良を行う。

また地方自治体の危機管理体制は千差万別であるため、種々の自治体に協力を得て、より現実的な状況での遠隔エクササイズを行って課題を整理する。最終的に、自習教材を作成することがもっとも有用であることがわかったため、これを最終年度に作成することとしていた。ところが、2020年1月に勃発した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の汎世界流行のため、厚労省の担当部局より指示を受け、本 FFHS を COVID-19 に適応させるべき改修作業を行った。

携帯電話端末の位置情報を利用した接触者把握システムについては、基本的な枠組みを作成した後、技術的な研究を進めつつ、総務省総合通信基盤局電気通信事業部消費者行政第二課と技術詳細の整理を進め、社団法人社会基盤情報流通推進協議会 AIGID (代表理事 東京大学 空間情報科学研究センター 関本義秀准教授) と携帯位置情報活用方法について課題を整理した。また、効率的な感染リスク計算の実現のために、行政データの「オープンデータ化」に深く関わる技術である「セマンティック・ウェブ」研究者と患者位置情報の知識表現を効率化するための規格策定に取り組んだ。一方では、法制面・倫理面での検討のために、国内における個人情報保護法制の検討に取り組んできた研究者とも協議を行った。

これまでに検討してきた国立病院機構 MIA データベースによって設定したリスク評価指標について、NCDA からデータを抽出して、流行状況、医療機関への負荷、疾病重症度の指標を算出した。これにより MIA におけるものと同様の解析が行えるかどうかを検討した。実際のデータを使用して過

去 2 シーズンにおける重症度と医療負荷を評価するとともに、電子カルテデータであるからこそ抽出できるデータを使って、臨床パラメータと予後の関係を検討した。

現行の感染症法に基づくサーベイランスシステムが、1)インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか、また、2)インフルエンザ重症例の入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているかを評価することを目的として米国 CDC のサーベイランスシステム評価のガイドラインに従って研究を実施した。実際の評価に当たっては、Data quality、Representativeness、Predictive Value Positive、Usefulness の 4 つの項目に従って評価を行った。評価後、これらが WHO の開発した PISA に適用できるかどうかを試行し、上述の NCDA データとともに、最終的に日本におけるリスク評価における指標を設定した。

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄については、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行った。具体的には、販売量データと NDB オープンデータとの比較から、NDB オープンデータからの推計方法を開発し、シーズン毎の抗ウイルス薬使用量を推計し、これらと現状の抗ウイルス薬の備蓄状況とを比較検討し、経時的な評価方法を提案する。

プレパンデミックワクチンの備蓄の必要性とその候補株について、米国の Department of Health の Biomedical

Advanced Research and Development Authority (BARDA) を訪問し、IRAT 担当者及びインフルエンザ専門家とミーティングを行い、IRAT の手法について議論を行い、詳細な情報およびメカニズムについて情報を収集した。また、WHO/WPRO の国際機関、近隣諸国の専門家、あるいは学会議において、現状のプレパンデミックワクチンの備蓄についての考え方を情報収集し、今後の本邦における考え方を提言することとした。

(倫理面への配慮)

これらの研究は人を対象としたものではなく、また用いるデータも個人情報を含まないものであるため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

パンデミック発生早期の症例情報の収集システムについて、これまでに作成されたプロトタイプを用いて、種々の地方自治体の協力を得て、本庁、保健所、地方衛生研究所の各組織に加えて、国側に厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部、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が関与する演習として実施した演習では、各参加者に対して事前にアンケートを配布し、演習後に回収を行った。改善を要する点を問う設問においては、検体登録シート、検査の結果入力、演習の運営、演習の開催時期に加えて、Message Board に関するフィードバックを得ることができた。また、対策推進本部内にて行った総括では、KPT 形式で課題の抽出を行った。Keep としては、対策推進本部のセッティング、Message

Board を通じた演習参加者全員での情報共有、病院係から保健所への連絡手段の改善について評価が高かった。一方、Problem としては、対策推進本部会場の電波強度、FFHS の表示やロジックに関するもの、ファックス等の情報到着時の認知に関する問題、Message Board の機能に関する問題、演習シナリオ、演習手順書、患者情報シートや症例・検体登録シートに関する問題等が挙げられた。Try としては、演習の実施形態に関して様々な議論がなされた。これらを受けて、最終年度は自治体の要望に添った改修や OCR エンジンの改良、そして自習教材を作成した。最終年度の 2020 年 1 月に中国の武漢から始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は瞬く間にパンデミックとなり、厚生労働省担当部局からの指示により、本 FFHS を COVID-19 に適応させた改修を行った。

現行の感染症法に基づくサーベイランスにおいては、インフルエンザの重症度を評価するものとして、入院サーベイランスが行われているが、その報告率は非常に高く、Completeness および Data quality も満足できるレベルであることが確認できたものの、実際の報告症例は、インフルエンザの真の重症例以外の症例が、半数近くを占めていることが判明し、「人」の代表性についての評価は困難で、また年齢群別のトレンドを記述することも難しいとされた。また、医療機関への負荷の評価については、医療負荷の指標となる、医療機器の使用期間や ICU の入室期間の情報が不足しているため、難しいこともわかった。

一方では、国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical

Data Archive ; NCDA) のデータは、重症度と医療機関への負荷が分母情報とともに評価できることがわかっており、こちらのデータで評価を行うことが妥当と考えられた。しかしながら、抽出過程で、標準化されているはずのデータベースには、もとの電子カルテの仕様が大きく影響しており、多くの問題点が発覚し、試験抽出を繰り返し、結果ファイルを確認するという作業を繰り返さざるを得なくなった。試行錯誤により、安定してデータが抽出できるようになったため、解析用データを抽出し、それを使用して解析を行った。これまでの解析と同様に、総入院患者数、全インフルエンザ入院患者数、総新入院患者数、そして全入院インフルエンザ患者数を抽出し、総入院患者に占めるインフルエンザ患者の割合、総新入院患者数に占めるインフルエンザの割合、累積死亡退院率 (入院患者死亡率)、人工呼吸器率、酸素療法率など重症度に関する指標も導き出すことが可能であった。実際の季節性インフルエンザの流行の評価についても、2018/19 シーズンインフルエンザ流行はひどかったと言われていたが、重症化率や入院死亡率はこれまでと同等であったことを示し、ウイルスの病原性によるものではなく、流行が大きかったため被害が大きかったことがわかった。

本邦におけるパンデミックの際のリスクアセスメントとして、上述の NESID データおよび NCDA のデータを WHO の PISA に当てはめたところ、その評価が可能なが判明し、実際の評価指標を設定することができた。

抗ウイルス薬備蓄について、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB)

および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用動向を検討し、使用本数から使用人数の推計式を開発した。NDB オープンデータでは、年齢階級別データが公開されており、公開データから、概ね患者数の推計は可能と考えられた。また、実際の季節性インフルエンザで使用されている各種の抗ウイルス薬の使用割合を検討したところ、備蓄薬に占める吸入薬の割合は、現在の使用割合と比較的一致しているものの、使用動向に比較し注射薬であるラビアクタの備蓄割合が少ないことが判明した。4種類のノイラミニダーゼ阻害剤の使用割合については概ね傾向は変わらないものの、2014-2015年度と比較し、2016-2017年度において、タミフルの使用割合が低下し、イナビルの使用割合が増加している傾向を認めた。2018年度は販売量を用いて推計を行ったが、ゾフルーザが使用可能となったことで、他の薬剤の使用割合が大きく低下していることが判明した。

米国は我が国同様、プレパンデミックワクチンの備蓄を国家戦略としている。同備蓄は、2005年に策定された同国 Homeland Security Council によるインフルエンザパンデミック国家戦略 (National Strategy for Pandemic Influenza) を根拠として実施されている。備蓄量は、ウイルス株毎に、200万人分 (400万ドース) を目標としているが、実際の備蓄量は、緊急性、時期、予算等を考慮し、状況に応じて決定される。リスクアセスメントとして使用されている IRAT はプレパンデミックワクチン戦略を実現するためのツールであるが、ワクチン戦略の是非や備蓄量を決定するものではないが、

事務局の極めて膨大な作業と専門家パネルの多大な貢献から成り立っているものであることも判明した。

一方では、米国以外ではプレパンデミックワクチンの備蓄を行っている国はなく、研究開発分野においても、プレパンデミックワクチンの関心は低かった。日本のプレパンデミックワクチンのためのリスク評価とウイルス選定についてもありレビューを行ったが、迅速性、包括性、科学的根拠に課題がある。備蓄を継続するのであれば、IRAT のような包括的、組織的なリスク評価手法の導入が望ましいと考えられた。

D . 考察

パンデミック発生当初には、疑わしい症例が多数発生し、それらは一例ずつ検査にて確定して対策に結びつけていかねばならず、効率的な体制を整備しておかなければ、医療機関も行政機関も混乱する。これをいかにして効率的に管理していくかが、本研究班の一つ目の課題である。このようなシステムは 2003 年の SARS の世界流行後にも開発され、2009 年の A/H1N1pdm09 のパンデミックの際に使用されたが、もともと SARS の様に Search and Containment strategy のために開発されたものであったため、入力項目が多く、患者発生数の大きかった状況では適が難しかったものと思われる。今般は、そのときの経験を活かして、いかにして迅速に必要な情報を共有できるかを考えて開発を進めた。情報集約手法についての検討の過程において、提案手法を各自治体内部の情報の流れと国全体の情報の流れを俯瞰しつつ評価するため、新型インフルエンザの患者発生演習の実施を重ねて

きたため、自治体の実情にも合致していたと考えられる。その後これらを通して判明した課題についての改修を行い、自習教材を追加した。厚労省からの指示により新型コロナウイルス感染症に適応させたにもかかわらず、その後の進展は見られなかった。すでに完成されたシステムであり、トレーニングがほとんど必要ないシステムであったため、活用が期待されたものの非常に残念であった。このような状況で、2003年のSARS後に開発されたeSARSのようなシステムが開発されたとしたら、各自治体の危機管理体制は千差万別であるため、その稼働状況が危ぶまれるところである。

携帯電話の位置情報を利用した接触者情報管理については、当初プライバシー保護上の問題が強く懸念された。一方、我々の提案手法は、そもそもの背景が患者と住民双方のプライバシー保護にあり、携帯キャリア側で行った接触リスク計算の結果が携帯電話オ保持者本人しか伝えられず、行政には提供されないことにより住民側のプライバシーが保たれる。この方式は、位置情報の感染症対策応用におけるプライバシー保護を進める点で技術的に高い意義があると考えられた。一連の研究を通じて、公衆衛生当局による患者情報や接触者情報の収集には課題が多く、今後、この過程がデジタル化されることで効率化されるにせよ、情報形式の標準化が望まれることが明らかとなった。

一方、国立病院機構では、電子カルテ情報を1日遅れの時間枠にてデータベース化できるNCDAの運用を開始している。このNCDAからのデータ抽出と解析は、これまで行われたことのない作業であり、本研究での作業がはじめてであったため、データ

管理者や担当SEでさえ、想定できなかったことも多々あり、安定して必要なデータを抽出できるようになるのに時間がかかった。しかしながら、今年度の成果により、流行状況と医療機関への負荷、疾病としてのインパクト、個人へのインパクトとしての疾病の重症度を評価するために必要なデータを抽出できることを示すことができた。また、電子カルテデータそのものであることから、バイタルサイン、検査データなどを含めてかなり詳細なデータの解析ができるため、臨床症状の特徴なども解析できることが判明した。

これらのデータから、リアルタイムに近い速度で、インフルエンザによる入院数、入院死亡率からインフルエンザ入院における人工呼吸器施行率、CT/MRI施行率によって、インフルエンザの重症度が、同様に、インフルエンザによる病床占有率などから医療機関への負荷も評価できることが示され、前向きにサーベイランスを行うことによって、季節性インフルエンザについても流行期間中からのその重症度を評価できるようになると考えられた。また、使用された抗インフルエンザ薬に関するデータも収集可能で、このシーズンには新規抗インフルエンザ薬である、ゾフルーザが飛躍的に増加したことも容易に占めることができた。最終的な上位目標である、常時稼働できるサーベイランスにつなげていくことについては、バッチファイルを組み込むことによって可能になることも判明し、誰かが苦勞してデータを集約すること無く、インフルエンザのサーベイランスが可能になることが期待される。

WHOが開発したPISAは、パンデミック

の流行を、季節性インフルエンザの例年並みの流行レベルと比較するインフルエンザシーズンの評価法である。Transmissibility、Seriousness of disease、Impact の三つのインジケータに於いて、それぞれパラメータを選択し、閾値を設定することによって、インフルエンザシーズンの Severity を総合的に評価し、意思決定に繋げる事が PISA の目的である。PISA における潜在的なデータソースと利点・制約については、NEDIS は、法律に基づくシステムであり全国を一律のシステムでカバーしていること、毎週のデータがタイムリーに得られること、複数のシステムをもつ包括的なシステムであることなどから、パンデミックが発生した折の PISA においても、基盤的な情報を提供するシステムであるといえる。少なくとも Transmissibility および Seriousness については評価が可能である。一方、国立病院機構データは、医療機関をベースとした分母情報が得られること、臨床的な情報が豊富であることなど、NESID との大きな違いがあり、PISA において NESID の補完的なシステムとしての有用性が高いことが判明した。最終的に、NESID と NCDA のデータを使用して PISA に当てはめることによって、パンデミックの際のリスクアセスメントの指標を設定することができた。

一方では、来たるべきパンデミックに向けての事前準備もエビデンスを積み上げて行くことが必要である。現在備蓄されている抗インフルエンザウイルス薬は、新たな薬剤が開発されて季節性インフルエンザにおける処方状況も変わりつつある。現在の抗ウイルス薬の備蓄は、2005 年に国民の 23% に相当する量として、2500 万人を目標

に備蓄が開始された。当初タミフル 1 剤であったが、2008 年に備蓄目標が 45% に引き上げられるとともにリレンザの備蓄も開始された。その後、イナビル・ラピアクタの備蓄も始まり、平成 30 年 6 月 22 日付「抗インフルエンザウイルス薬の備蓄方針等について」においては、タミフルカプセル(1215 万人分)、タミフルドライシロップ(585 万人分)、リレンザ(450 万人分)、ラピアクタ(225 万人分)となっている。しかしながら、シーズン毎の抗ウイルス薬の使用割合を検討したところ、流行するウイルスの型により罹患しやすい年齢階級が異なり、それに伴い使用される抗インフルエンザウイルス薬も異なる傾向が見られた。また、現在備蓄されている割合と実際に使用されている割合を比較すると、ペラミビルは備蓄では全体の 5% であるにもかかわらず、季節性インフルエンザでの使用量は全体の 20% を占めることもわかった。今後備蓄薬の量のみならず、その種類内訳も継続的に検討していかねばならないことが示された。備蓄されている抗インフルエンザウイルス薬は、流通する抗インフルエンザ薬が枯渇した際に放出されることが想定されていることから、実際に臨床で用いられる使用動向との関係性も重要となる。本研究によって、NDB オープンデータから年齢階級も踏まえ、数量から人数を推計する係数を算出し、その係数を使って販売量データから患者数を推計する手法を完成させた。これにより経時的に評価を行って備蓄政策に反映させていかねばならない。

我が国はプレパンデミックワクチンを備蓄しているが、これまでのところ世界中で備蓄しているのは米国と日本だけである。

また、WHO は、各国の決定事項として捉えており、世界的な PIP の対策項目とはしていない。学術的な研究対象としての関心も極めて乏しいのが現状である。今般、厚生労働省の事業により、発生より 6 か月にて全国民分のパンデミックワクチンの生産体制が整備された。もちろん、これは H5N1 亜型に限って検討されたものであり、今後どのような亜型のウイルスが出現するかわからない現状ではこれにて安心しているわけにはいかないが、少なくともパンデミックワクチンを取り巻く状況は確実に変化している。抗ウイルス薬の備蓄やパンデミックワクチンの生産体制はもとより、全体戦略のなかでプレパンデミックワクチンの備蓄は考えていかねばならない。我が国を除いて唯一プレパンデミックワクチンを備蓄している米国では、プレパンデミックワクチンの備蓄は政治的決定を必要とするものであり、リスク評価の枠組みとは独立するものであるとの考えにより、備蓄すること自体は決定されているが、国家全体体制において系統的な評価が継続して行われているのも事実である。この評価の中心をなすものは、IRAT と呼ばれる評価ツールであるが、BARDA と CDC の膨大な事務局作業と国内の多くの専門家の協力によって行われているものである。今後、本邦でもプレパンデミックワクチン備蓄の是非を議論するに当たっては、このようなことを踏まえて行う必要がある。

E . 結論

パンデミック初期に効率的に疑い例、確定例を管理できるシステムを開発した。これは即座に稼働が可能な状態であり、すで

に完成されたシステムであったため、今般の新型コロナで活用されなかったのは残念なことである。また携帯位置情報を使用して、かつ個人情報を最大限に保護する方法において接触情報を提供する枠組みを構築しつつあり、今後に向けて進めるべきである。NCDA のデータを利用することによって、パンデミック時の流行状況、医療負荷や疾病重症度を評価できることを示し、バッチファイルを作成することによって稼働可能な状態であるため、今後のパンデミックに備えて事業化を考えておくべきである。経時的に抗インフルエンザウイルス薬の使用状況を推計する方法を考案し、実際の使用状況をモニターすることにより、備蓄薬剤へのフィードバックが可能となる。特に、今回の新型コロナウイルス感染症の発生を踏まえ、ゾフルーザに加え、アビガンも含めた新興感染症発生時に備えた備蓄の在り方について、再度、見直しが必要と考えられる。そして、プレパンデミックワクチン備蓄は、今後その是非を含めて、リスク評価を行うべきであり、本邦での今後の実行に向けての課題を提言した。

F . 健康危険情報

該当事項無し

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) I. Ohmukai, Y. Yamamoto, M. Ito, and T. Okumura, "Tracing patient's PLOD with mobile phones Mitigation of epidemic risks through patients' locational open data", arXiv:2003.06119 (和訳版付)
- 2) 神垣太郎、神谷元、砂川富正、中島一敏 .

動物由来 A 型インフルエンザウイルスによるパンデミック発生に関するリスクアセスメントの世界における取り組み．日本公衆衛生学雑誌（投稿中）

2．学会発表

1) I. Ohmukai, Y. Yamamoto, M. Ito, and T. Okumura, "Tracing patient PLOD by mobile phones: Mitigation of epidemic risks based on patient locational open data", IEEE International Conference on Enabling Technologies: Infrastructure for Collaborative Enterprises (WETICE-2020), June 2020.

2) T. Okumura, "Tracing infectious agents with mobile location information: A simple and effective countermeasure against epidemic risks", 2019 IEEE Global Humanitarian Technology Conference (GHTC 2019), Seattle, October 2019.

H .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当事項無し

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
I. Ohmukai, Y. Yamamoto, M. Ito, and T. Okumura	Tracing patient's PLOD with mobile phones Mitigation of epidemic risks through patients' locational open data",	arXiv:2003.06119 (和訳版付)			
神垣太郎、神谷元、砂川富正、中島一敏	動物由来A型インフルエンザウイルスによるパンデミック発生に関するリスクアセスメントの世界における取り組み	日本公衆衛生学雑誌(投稿中)			

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
（総合）分担研究報告書

新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの検討

研究分担者 田辺正樹 三重大学医学部医学系研究科 リサーチアソシエイト

研究要旨

国及び都道府県は、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行っている。備蓄政策のエビデンス収集にあたり、備蓄量の算定根拠の1つとなっている重症患者への倍量・倍期間投与治療の有効性について、季節性インフルエンザの重症患者に対するオセルタミビル投与に関してliterature reviewを実施した。また、備蓄薬剤の種類を検討するにあたり、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）オープンデータおよび販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用動向調査を実施した。

A. 研究の目的及び背景

本研究の目的は、新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関するliterature reviewを行うこと、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)オープンデータおよび販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なうことである。

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関する検討にあたっては、以下の背景がある。

平成17年度から、国は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。備蓄薬はタミフル®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、タミフル®に耐性化したウイルスの流行の懸念もあったことから、備蓄量の一部にリレンザ®の導入を決定した。平成24年度にはリレンザ®の割合を全体の備蓄量の20%まで引き上げ、タミフ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
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
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、「タミフルDS®は迅速に備蓄」、「ラピアクタ®は優先的に備蓄」、「イナビル®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。特に、[1]患者の治療
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については、以下の通り整理された。

明らかな有効性を示す科学的エビデンスは乏しい。理由の一つとして、重症化の原因が基礎疾患の有無等多岐にわたり、重症患者の評価が難しいことが挙げられる。そのため、引き続き季節性インフルエンザの重症例での有効性を参考にしつつ、倍量・倍期間治療のあり方について情報収集を行う。

本研究の目的は、備蓄量45%の試算根拠の一つである、[1] 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与の有効性について、季節性インフルエンザにおけるタミフル®及びラピアクタ®での治療成績や治療の有効性の、文献学的な検討を行うことである。

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第1回医療医薬品作業班（平成27年5月20日開催）では、倍量・倍期間投与の議論がなされているが、その議論の中で「現在の臨床医は、季節性インフルエンザの重症患者の治療を行う際、一般的に点滴静注薬であるラピアクタ®を使用する。内服薬であるタミフル®をNGチューブ等を使用し内服させるのは現実的に難しい」との意見があった。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第2回医療医薬品作業班（平成27年6月9日開催）では、「季節性インフルエンザの重症患者に対する倍期間投与治療では、タミフル®内服で倍期間の10日間にするよりも、ラピアクタ®の点滴静注治療で通常の初日単回治療よりは、2日もしくは3日間の連続投与治療が主流である」といった意見があった。

2009年に新型インフルエンザが発生した際、日本感染症学会は新型インフルエンザ治療における提言「抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）」を発出した。その中で、重症インフルエンザ患者における治療については、タミフル®もしくはラピアクタ®が推奨されると示された一方で、吸入薬であるリレンザ®及びイナビル®は推奨されない、とされた。

よって、平成28年度は、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」（研究分担者：田辺正樹、研究協力者：西村秀一、田村大輔）において対象薬剤をラピアクタ®に絞り、新型インフルエンザの重症患者における抗イ

ンフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者における倍量・倍期間投与の効果を検討した。結果、ラピアクタ®における倍量・倍期間治療の有効性を示唆する科学的根拠は見つからなかった。

そのため、本研究では新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性についてRCT(Randomised-Control Trial)、Double-Blind(DB)をベースとした介入研究にて報告された文献学的な検討を行うこととした。

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

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の備蓄のあり方を検討するにあたり、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の処方動向（種類・量）の評価が必要である。また、新型インフルエンザ対策においては、患者数（人数）で被害想定がなされるが、備蓄においては、本数が基本単位となるため、人数と本数との換算式も必要となる。

本研究では、ウェブ上に公開されているレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)オープンデータおよび医薬品販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なうこととした。

B. 研究方法

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関して検討するため、米国国立医学図書館(National Library of Medicine)内の、国立生物科学情報センター(National Center for Biotechnology Information)が作成しているデータベース、いわゆるPubMedにて、2017年4月1日~2017年4月8日に、以下の4つの検索単語「oseltamivir」「high dose」「longer」「treatment」「severe influenza」を用いて、文献検索を行い英文の文献を抽出した。また、同時に、和文論文の検索として、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が作成しているデータベース、いわゆる医中誌を使用し、以下の3つの検索単語「タミフル」「倍量」「倍期間」を用いて文献検索を行い、和文の文献を抽出した。

文献の抽出・解析については、仙台医療センター臨床研究部西村秀一氏及び自治医科大学小児科学田村大輔氏の協力を得て実施した。

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

< データソース >

NDBオープンデータ

第1回：2014年度（2014年4月～2015年3月）

第2回：2015年度（2015年4月～2016年3月）

第3回：2016年度（2016年4月～2017年3月）

第4回：2017年度（2017年4月～2018年3月）

販売量データ

2014年4月～2019年3月

2018年10月～2019年9月（12か月間）のIQVIA Claims データ（健康保険組合の保険者レセプトデータ）

< データ入手先 >

については、厚生労働省ウェブサイトNDBオープンデータ（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html>）より、
については、IQVIAソリューションズジャパン株式会社より入手した。

< 検討方法 >

（1）NDBオープンデータと販売量データとの比較

NDBオープンデータの精度を評価するため、2014年4月～2018年3月の4年間のNDBオープンデータと販売量データを直接比較した。

（2）NDBオープンデータ（処方量）を用いた患者数推計方法の検討

添付文章及びIQVIA Claimsデータを用いた実際の処方をもとに換算式を作成し、NDBオープンデータ（処方量）から使用人数の推計方法を検討した。

（3）NDBオープンデータを用いた4シーズンの処方動向の分析

上記（2）の換算式を用いて、過去4シーズンの処方動向を分析した。データの一部は、今のインフルエンザについての結果と比較した。

（4）販売量を用いた処方動向の分析

上記（2）（3）をもとに数量から患者数の係数を求め、パロキサビル（ゾフルーザ）が本格的に使用された2018年度を含め販売量をもとにした処方動向を分析した。

（倫理面への配慮）

公表されているデータおよび販売量データを用いた検討であり、個人が識別可能なデータは取り扱わないが、データの漏洩等のセキュリティ対策に配慮した。

C. 研究結果

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

和文報告での倍量・倍期間治療のRandomised Control Studyの介入研究について

「タミフル」を基本検索単語として、さらにはほかの単語「倍量」「倍期間」を掛け合わせて文献検索を行ったところ、得られたのはいずれも同様の4文献であった。それらの文献内容は、化学物質とインフルエンザA型（H1N1）ウイルスとのinteractionを評価したもの、A/H1N1pdm09に罹患した内分分泌疾患患者の症例報告、漢方薬の有効性の比較研究報告及びマウスを使った薬剤の相互関係を評価したものであり、倍量・倍期間での治療法に関してRCT、DBをベースとした介入研究はなかった。

以上、和文検索においては倍量・倍期間投与についてのRCT・DBの介入研究は確認されなかった。

英文報告での倍量・倍期間治療のRCT、DBの介入研究について

英文検索で抽出された計644文献について、倍量・倍期間治療のRCT、DBでの介入研究の分析を行った。内訳は以下の通りである（表1）なお、本検索では、季節性インフルエンザ以外の文献も含まれているが、後の解析にて振り分けられている。

表1

Words	Number of Publications
「Oseltamivir」「high dose」	110
「Oseltamivir」「longer」	71
「Oseltamivir」「treatment」「severe influenza」	463

「oseltamivir」「high dose」で検索された110文献について評価する。110文献のうち、臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究等は、25文献、動物実験を含む基礎研究は30文献、薬剤の研究としてPKデータ解析や薬剤の投与方法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発については33文献、臨床的な総説や解説が10文献、ワクチン研究について4文献、母乳中のタミフル分泌量の研究が1文献、予防内服について1文献、インフルエンザの流行と医療経済について2文献が確認された。最終的に、RCT・DBの文献の可能性のあるものが、4文献確認された（表2）。

表2 「Oseltamivir」 「high dose」で検索された候補文献

Authors	Year	Summary
Flannery AH, ら ¹⁾	2014	重症インフルエンザ患者に対するタミフル®high-doseとstandard dose治療をliterature reviewで評価。19歳以上の成人感染者を研究対象とした文献を抽出。結果は、臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はない。
Noel ZR, ら ²⁾	2016	ICUに入室した57名を対象。臨床症状を中心とした重症度を統計処理しタミフル®high-dose治療とstandard dose治療を選択。臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、high-dose治療は地域のタミフル®の枯渇を悪化させるだけ。
Welch SC, ら ³⁾	2015	文献の形態は、letters to the editorであり、2011年Centers for Disease Control and Preventionが重症インフルエンザ患者にタミフル®high-dose治療を提言したことに対する反論。タミフルhigh-dose(N=77)とstandard dose(N=46)治療で評価。結果、臨床的なoutcomeの違いはなし。high-doseは、血漿濃度が高いためウイルス量を減らすことには貢献(マウスの実験で証明)するが、臨床的な有効性は期待できない。
Lee N, ら ⁴⁾	2013	インフルエンザで入院した成人を対象。タミフル®high-dose(N=41)とstandard dose(N=114)治療。結果、インフルエンザB型患者のウイルス消失時期はhigh-dose群で早かった。インフルエンザA型患者では変わりなし。臨床的にhigh-dose群での有効性はなし。

Flanneryら¹⁾は、重症インフルエンザ患者に対する、タミフル®治療のhigh-dose群とstandard dose群に関して、literature reviewで評価を行った。対象となった症例は、19歳以上の成人研究である。結果として、high-dose群とstandard dose群において臨床的なoutcomesの違いはないことが明らかであり、Flanneryらは、結論として重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はないとしている。

Noelら²⁾は、retrospective cohort studyとして、ICU病棟に入院したインフルエンザ患者で、high-dose群とstandard dose群の臨床的な結果を比較した。臨床的な重症度、たとえば、年齢、治療期間、ECMOの使用状況等を考慮にいれて、2群の臨床的な有効性を比較してみると、人工呼吸器の使用期間、酸素使用期間、ICUの入院期間、病院の入院期間等は、high-dose群とstandard dose群の間で、有意な差がなかった。そのためNoelらは、タミフル®をhigh-dose量使用しても臨床的な有効性を導き出す結果は得られないと結論付け、さらに、このhigh-dose治療はインフルエンザシーズンでの薬不足を悪化させるだけである、と警告している。

Welchら³⁾は、CDCが発出しているMMWRに掲載

されたコメント「higher doses (300mg/day)の治療は、重症インフルエンザ患者へ有効かもしれない」についてletters to the Editor形式で反論している。Welchらは、retrospective cohort studyで、タミフル®high-dose群(N=77)とstandard dose群(N=46)治療の計123人で、タミフル®high-dose治療の評価を行った。評価項目としては、まず第一にICU非入院期間、第二に臓器障害の評価、非人工呼吸器期間、発症後28日目までの死亡率としている。結果としては、第一評価項目、第二評価項目ともにタミフル®high-dose群での有効性は証明されなかった。そのため、WelchらはCDCは、重症インフルエンザ感染者に対しタミフル®high-dose治療を提言しているが、この研究からは、なにも臨床的な有効性を後押しできるものはない、と結論付けている。

Leeら⁴⁾は、香港での4回のインフルエンザシーズンで、インフルエンザで入院した18歳以上のインフルエンザ患者を対象とした研究を報告している。治療をタミフル®high-dose群(N=41)とstandard dose群(N=114)に分け、臨床的な有効性を研究した。その結果、A型では発症後5日目の体内でのインフルエンザRNA量、ウイルス分離率、ウイルスRNA消失率及び有熱期間、

酸素使用、入院期間については、有意な差はなかった。インフルエンザB型でRNA消失率だけはhigh-dose群が有意に早かった。Leeらは、本研究が一部randomised controlled として振り分けられていない患者も存在することをlimitationとしている。しかし、結論としては、インフルエンザB型感染の場合には、ウイルス消失はhigh-doseの方が有意に早期であったものの、それ以外は、high-dose群とstandard dose群で臨床的な有効性はないとしている。

「oseltamivir」「treatment」「severe influenza」の検索wordsでは463文献が確認された。臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究

等が281文献あり、動物実験を含む基礎研究は33文献であり、薬剤の研究としてのPKデータ解析や薬剤の投与法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発について37文献あった。臨床的な総説や解説は72文献、病態や臨床経過に関するsystematic reviewが2文献確認されワクチン研究について5文献あった。薬剤の備蓄やタミフル治療の現状、各国の薬剤治療に関するpolicy、薬剤治療への提言等、医療経済や保険制度に言及する内容が20文献あり、疫学研究に関する内容が10文献あった。最終的に、RCT DBに関連すると思われる文献は、3報確認された。(表3)

表3 「Oseltamivir」「treatment」「severe influenza」で検索された候補文献		
Authors	Year	Summary
Welch SC、ら ³⁾	2015	この文献は、前項の「oseltamivir」「high dose」で記載された同様の文献である。
Flannery AH、ら ¹⁾	2014	この文献は、前項の「oseltamivir」「high dose」で記載された同様の文献である。
South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network ⁵⁾	2013	Randomized Control Trial, Double Blindで評価された文献。本論文の趣旨は、重症インフルエンザ患者に対し、High-doseでのタミフル治療が有効か否かを解析することである。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症にて入院した1歳以上の患者。介入方法は、タミフル®high-dose(150mg 1日2回(小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量))と、standard dose(75mg 1日2回(小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量))の2群での比較検討。総計326名(15歳以下は246名、全体の75.5%)。165名:high-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分け。発症後5日目のウイルスRNA消失率は、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり、有意差はなし。致死率及び酸素使用期間、集中治療期間、人工呼吸器使用期間においても、2群間では有意差なし。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療の臨床的、基礎的な有用性を見出すことはできない。

Welchら³⁾及びFlanneryら¹⁾の文献は、前項の「oseltamivir」「high dose」で検索された文献と同様である。

South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network⁵⁾により報告された文献は、重症インフルエンザ患者に対しHigh-doseのタミフル治療が有効か否かを解析するRandomized Control Trial, Double Blindで行われた介入研究である。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症で入院した1歳以上の患者である。タミフル®high-dose(150mg 1日2回(小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量を使用))と、standard dose(75mg 1日2回(小児であれば、

成人のstandard doseと同等の換算量を使用))の2群での比較検討である。総計326名(15歳以下は246名、全体の75.5%)が本研究対象として組み込まれた。165名がhigh-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分けられた。

全患者のうち、260名は、インフルエンザA型(133名(40.8%)はA/H3N2、72名(22.1%)はA/H1N1-pdm09、38名(11.7%)はseasonal A/H1N1、17名(5.2%)はA/H5N1)であり、53名はB型であった。

発症後5日目のウイルスRNA消失率では、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり有意差はなかった。2群間において病期期間において有意差はなく、さらに、致死率及び酸素使用期間、集中治療期間及び人工呼吸器使用

期間においても、2群間では差がなかった。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療における臨床的、基礎的な有効性を見出すことはできなかった。

「oseltamivir」「longer」で検索された71文献について評価した結果、RCT DBの文献の可能性があるものは、1文献も確認されなかった。

<参考文献>

1. Flannery AH, et al. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother* 2014
2. Noel ZR, et al. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 20

3. Welch SC, et al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2015
4. Lee N, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis* 2015
5. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013.

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

表4 NDBオープンデータと販売量との比較 (1) NDBオープンデータと販売量データとの比較

第1回～第4回NDBオープンデータと販売量データとの直接比較結果を表4に示す。

4シーズンを通じて、概ね類似の傾向であり、ラニナミビル、ザナミビルについては、NDBと販売量がほぼ同量である一方、オセルタミビルカプセル、ペラミビルについては、販売量>レセプト請求量(NDB)を示した。

(2) NDBオープンデータ(処方量)を用いた患者数推計方法の検討

処方数から処方人数を推計するにあたり2018年10月～2019年9月の健康保険組合の保険者レセプトデータ(年齢:5歳階級、上限65歳以上)を用いて実際の処方動向を確認した。

対象製品

- オセルタミビル
商品名: タミフル/オセルタミビルGE (カプセル/ドライシロップ)
- パロキサビル
商品名: ゴフルーザ(錠剤)
- ラニナミビル
商品名: イナビル(吸入剤)
- ザナミビル
商品名: リレンザ(吸入剤)
- ペラミビル
商品名: ラピアクタ(バイアル/バッグ)

オセルタミビル(75mgカプセル)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	21,809,917	29,529,180	73.9%
2015年度	18,029,213	21,644,160	83.3%
2016年度	21,912,028	32,273,260	67.9%
2017年度	26,972,143	37,041,270	72.8%

オセルタミビル(3%ドライシロップ)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	17,565,577	18,975,420	92.6%
2015年度	20,654,350	21,103,590	97.9%
2016年度	17,361,610	18,639,570	93.1%
2017年度	25,434,039	26,395,020	96.4%

ラニナミビル(20mg吸入粉末剤)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	7,746,321	8,401,084	92.2%
2015年度	7,434,940	7,850,698	94.7%
2016年度	9,438,231	10,220,232	92.3%
2017年度	12,160,149	12,893,108	94.3%

ザナミビル(5mg)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	26,873,787	28,099,760	95.6%
2015年度	26,211,079	26,112,700	100.4%
2016年度	23,171,072	26,438,860	87.6%
2017年度	30,437,054	32,668,420	93.2%

ペラミビル(300mgバッグ)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	377,447	428,810	88.0%
2015年度	345,327	378,693	91.2%
2016年度	432,866	493,354	87.7%
2017年度	513,710	578,449	88.8%

ペラミビル(150mgバイアル)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	57,391	67,380	85.2%
2015年度	58,766	68,770	85.5%
2016年度	58,895	69,080	85.3%
2017年度	73,936	85,650	86.3%

分析結果

- タミフル / オセルタミビルGE (カプセル)
- 0～4歳 (n=11,964)
平均投与日数 5.0日～5.1日
1日平均投与量 50.8mg(平均5日で計算)
(1処方あたり254mg
3.39カプセル、ドライシロップ8.46g)
 - 5～9歳 (n=18,806)
平均投与日数 5.0日～5.1日
1日平均投与量 79.4mg(平均5日で計算)
(1処方あたり397mg
5.29カプセル、ドライシロップ13.2g)
 - 10～14歳 (n=2,931)
平均投与日数 5.0日
1日平均投与量 130mg
(1処方あたり648mg
8.64カプセル、ドライシロップ21.6g)
 - 15歳以上 (n=27,335)
平均投与日数 4.9～5.0日
1日平均投与量 149.7～153.1mg
添付文書どおり、
1処方あたり750mg (10カプセル)
- ゾフルーザ (錠剤)
- 0～4歳 (n=692)
平均投与日数 1.0日

- 1日平均投与量 10.2mg
- 5～9歳 (n=7,544)
平均投与日数 1.0日
1日平均投与量 17.4mg
 - 10～14歳 (n=11,019)
平均投与日数 1.0日
1日平均投与量 28.8mg
 - 15歳以上 (n=60,466)
平均投与日数 1.0日
1日平均投与量 42.1mg

- イナビル (吸入剤) 投与量・日数対象外
- 0～4歳 (n=30)
 - 5～9歳 (n=4,679)
 - 10～14歳 (n=8,740)
 - 15歳以上 (n=37,180)

- リレンザ (吸入剤) 投与量・日数対象外
- 0～4歳 (n=20)
 - 5～9歳 (n=1,971)
 - 10～14歳 (n=3,758)
 - 15歳以上 (n=6,131)

- ラピアクタ (静注薬) 投与量・日数対象外
- 0～4歳 (n=205)
 - 5～9歳 (n=259)
 - 10～14歳 (n=148)
 - 15歳以上 (n=1,798)

本数から処方人数の推計方法

添付文書及び添付文章及びIQVIA Claimsデータを用いた実際の処方をもとに作成した換算式を表5に示す。

表5 年齢階級別、抗インフルエンザウイルス薬の本数から処方人数推計の換算式

医薬品名	薬価	年齢	1処方あたりの使用量	計算方法	本数→処方人数
タミフルカプセル	317.9	0-4歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり254mg(3.39カプセル)	錠数÷3.39
		5-9歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり397mg(5.29カプセル)	錠数÷5.29
		10-15歳	1回1カプセル 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり648mg(8.64カプセル)	錠数÷8.64
		15歳以上	1回1カプセル 1日2回 5日分	1処方あたり10カプセル	錠数÷10
タミフルドライシロップ3% (ドライシロップ1g=オセルタミビル30mgあたり)	244	0-4歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり254mg(ドライシロップとして8.46g)	ドライシロップ÷8.46
		5-9歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり397mg(ドライシロップとして13.2g)	ドライシロップ÷13.2
		10-15歳	1回75mg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり648mg(ドライシロップとして21.6g)	ドライシロップ÷21.6
		15歳以上	1回75mg 1日2回 5日分	1処方あたり750mg(ドライシロップとして25g)	ドライシロップ÷25
リレンザ 5mg	173.5	全年齢	1回10mg 1日2回 5日分	添付文書どおり 1処方あたり100mg(20プリスター)	プリスター数÷20
イナビル吸入粉末剤20mg	2139.9	10歳未満	20mg単回投与	添付文書どおり、1処方あたり20mg	吸入粉末剤数
		10歳以上	40mg単回投与 (小児)10mg/kg 単回投与	添付文書どおり、1処方あたり40mg	吸入粉末剤数÷2
ラピアクタ点滴静注液バッグ 300mg	6216	10歳未満	300mg単回投与※	小児・成人とも1回あたり1バッグで計算	バッグ数
ラピアクタ点滴静注液バイアル 150mg	3338	0-4歳	(小児)10mg/kg 単回投与	1回あたり1バイアルで計算	バイアル数
		5-9歳	(小児)10mg/kg 単回投与	5歳の平均体重15kg以上であり、1回あたり2バイアルを使う必要があり、2バイアルで計算	バイアル数÷2
		10歳以上	300mg単回投与※		

(3) NDBオープンデータを用いた4シーズンの処方動向の分析

NDBオープンデータにおいては、男女別、年齢階級別(5歳階級、上限90歳以上(第1回・第2回)、上限100歳以上(第3回・第4回))の処方数が掲載されているが、1つのセルの集計結果が1000未満の場合は「-」で表示されるため、各セルの合計と総計が合わない、また、1000未満のセルが1か所の場合、総計以外全て「-」で表示されているため、年齢階級別の分析ができない状況が生じているため、分析の際に注意を要した。

内服薬(オセルタミビル)の分析について

内服については、外来(院外)、外来(院内)、入院の3区分あり、男女別・年齢階級別に、タミフルカプセル、ドライシロップは、それぞれ、2014-15年度は38セル、2016-2017年度は42セルが公表されている(2014-15年度まで90歳以上

であったものが、2016-2017年度は、90-94歳、95-99歳、100歳以上に変更されている)。

NDBにおける秘匿化セルの状況を表6に示す。のlimitationについて、タミフルドライシロップは主に小児に使用されるため、成人において空白セルが多くなっているが、外来処方においては、空白セルの影響はほぼ認めていない。入院は処方数が少ないため、セルの合計が総計の69-78%と低下しているものの入院処方の絶対数が少ないため影響は軽微と考えられる。一方、のlimitationについて、2016-2017年度の外来(院内処方)において、1つのセルが「-」となったため、全てのセルが秘匿化されていた。この秘匿化は全体に与える影響が大きいため、他年度の傾向をもとに補正が必要と考えられた。

表6 NDBにおける秘匿化セルの状況(タミフルカプセル、ドライシロップ)

	セル数	外来(院外)				外来(院内)				入院				
		空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	
タミフルカプセル	2014年度	38	0	11,848,653	11,848,653	100%	0	9,596,907	9,596,907	100%	8	364,357	361,780	99%
	2015年度	38	0	10,330,254	10,330,254	100%	0	7,478,262	7,478,262	100%	8	220,696	218,511	99%
	2016年度	42	2	12,715,679	12,713,895	100%	42	8,837,991	0	0%	9	358,358	356,054	99%
	2017年度	42	0	15,999,208	15,999,208	100%	42	10,598,827	0	0%	9	374,108	371,328	99%
タミフルドライシロップ	2014年度	38	7	12,829,870	12,824,639	100%	23	4,686,562	4,674,182	100%	23	49,145	38,273	78%
	2015年度	38	9	15,647,736	15,641,680	100%	25	4,966,571	4,955,352	100%	29	40,043	27,482	69%
	2016年度	42	7	13,385,297	13,380,451	100%	27	3,932,817	3,920,052	100%	31	43,496	29,893	69%
	2017年度	42	4	19,663,599	19,660,695	100%	24	5,719,573	5,707,569	100%	29	50,867	38,229	75%

処方数から患者数を推計する際、タミフルは体重あたりで換算が必要となる。表5にあるように、0-4歳、5-9歳、10-15歳、15歳以上別に係数を定めたため、2016-2017年度のタミフルカプセルのデータを補正するにあたり、2014-2017年度の外来(院外処方)及び2014-2015年度の外来(院内処方)の6データから各年齢群の全体に占める割合を求めたところ、

- ・0-4歳：平均 0.03% (0.00-0.06%)
- ・5-9歳：平均 0.60% (0.48-0.74%)
- ・10-14歳：平均 2.13% (1.85-2.32%)

であったため、2016年度、2017年度の外来(院内処方)は、総計から上記割合を案分して、表5の係数を用いて、年齢階級別の使用量を推計した(図1)。

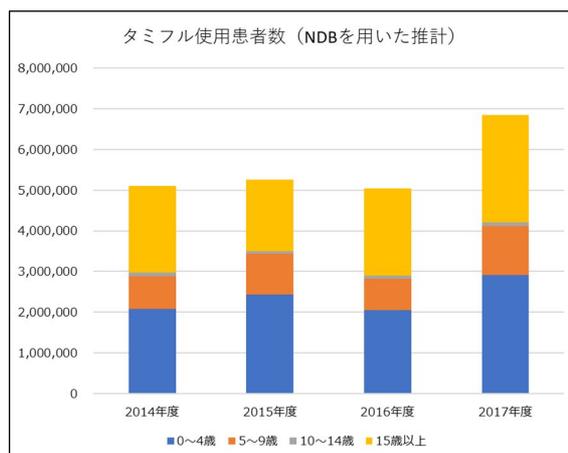


図1 NDBを用いたタミフル使用患者数(推計)

吸入薬(ラニナミビル、ザナミビル)の分析について

吸入についても同様に、外来(院外)、外来(院内)、入院の3区分あり、男女別・年齢階級別に、リレンザ、イナビルそれぞれ、2014-1

5年度は38セル、2016-2017年度は42セルが公表されている(2014-15年度まで90歳以上であったものが、2016-2017年度は、90-94歳、95-99歳、100歳以上に変更されている)。NDBにおける秘匿化セルの状況を表7に示す。

表7 NDBにおける秘匿化セルの状況（リレンザ、イナビル）

	セル数	外来(院外)				外来(院内)				入院				
		空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	
リレンザ	2014年度	38	0	19,078,470	19,078,470	100%	38	7,759,134	0	0%	21	36,183	25,910	72%
	2015年度	38	0	19,441,859	19,441,859	100%	38	6,738,976	0	0%	27	30,244	16,368	54%
	2016年度	42	4	17,307,354	17,306,038	100%	5	5,842,102	5,840,786	100%	37	21,616	5,873	27%
	2017年度	42	3	23,488,967	23,488,317	100%	5	6,926,249	6,924,809	100%	36	21,839	5,873	27%
イナビル	2014年度	38	0	5,331,588	5,331,588	100%	0	2,392,451	2,392,451	100%	28	22,281	14,069	63%
	2015年度	38	0	5,314,103	5,314,103	100%	38	2,104,586	0	0%	34	16,250	4,485	28%
	2016年度	42	3	6,780,642	6,779,938	100%	4	2,630,950	2,629,941	100%	32	26,639	17,071	64%
	2017年度	42	3	8,859,994	8,859,170	100%	4	3,270,267	3,269,125	100%	31	29,888	19,958	67%

のlimitationについて、リレンザ、イナビルとも入院患者で空白セルが多くなっているが、入院処方数の絶対数が少ないため影響は軽微と考えられる。

のlimitationについて、2014-2015年度のリレンザ、2015年度のイナビルの外来(院内処方)において、1つのセルが「-」となったため、全てのセルが秘匿化されていた。年齢階級別の補正を考える際、リレンザは、成人・小児とも用法用量が同じであるため、添付文書に従い、総計から算出、イナビルは、10歳未満、10歳以上で使用方法が異なるため、2014-2017年度の外来(院外処方)及び2014年度、2016-2017年度の外来(院内処方)の7データから各年齢群の平均割合を求めたところ、2群に分け割合を求めたところ、

- ・10歳未満：平均 5.7% (4.5-7.6%)
- ・10歳以上：平均 94.3% (92.4-95.5%)

であったため、2015年度イナビルの外来(院内処方)については、この数値をもとに案分し、表2に係数を用いて使用量を推計した(図2)。

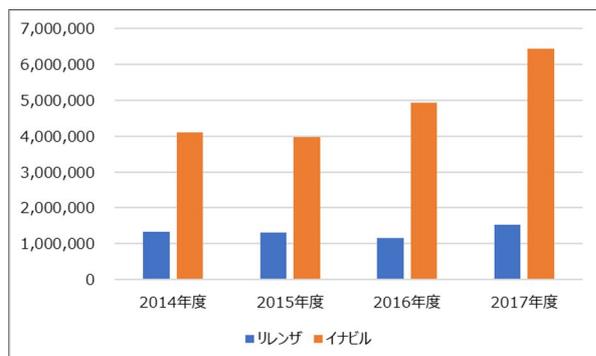


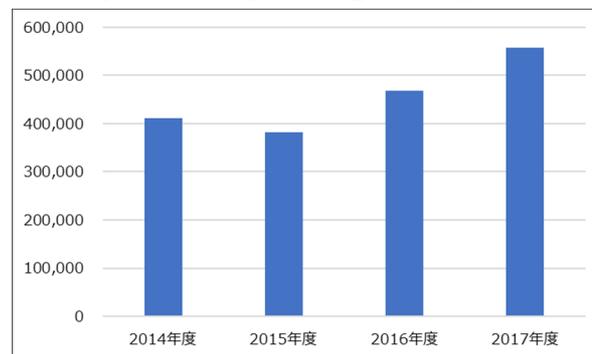
図2 NDBを用いたリレンザ、イナビル使用患者数(推計)

注射薬(ペラミビル)の分析について

注射薬についても同様に、外来(院外)、外来(院内)、入院の3区分があるが、ペラミビルは、外来(院外)はすべて「-」であった。のlimitationは認めるものの、バッグ製剤については、処方数 = 患者数として計算するため、総計を用いることとした。バイアル製剤について

は、0-4歳のみバイアル数 = 患者数として計算することとしたため、0-4歳のセルに「-」を認めなかったことから、5歳以上は総数から0-4歳の処方数を引いた数字を用い、バイアル数 ÷ 2 = 患者数として計算した。

のlimitationについては、2016-2017年度のバッグ製剤の外来(院内)にて、1つのセルが「-」となったため、全てのセルが秘匿化されていたが、バッグ製剤は、処方数 = 患者数とし



て計算するため、総計を用いることとした(図3)。

図3 NDBを用いたラピアクタ使用患者数(推計)

NDBを用いた患者数推計(4シーズン比較)

今回、NDBオープンデータを用いて分析できた4シーズン(4月-3月の年度を1シーズン)において、2014-2016年度に比し、2017年度で患者数が増加していた。4種類のノイラミニダーゼ阻害剤の使用割合については概ね傾向は変わらないものの、2014-2015年度と比較し、2016-2017年度において、タミフルの使用割合が低下し、イナビルの使用割合が増加している傾向を認めた(図4)。

厚生労働省今冬のインフルエンザの資料と比較する際、定点医療機関から推計される数値に0.65を乗じるとNDBによる患者推計値となる(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/dl/fludoco1718.pdf>)とされており、この推計では、2014/15シーズン(941万人)、2015/16シーズン(976万人)、2016/17シーズン(1030万人)、2017/18シーズン(1436万人)となるため、NDBオープンデータによ

る処方量からも概ね類似した推計値を求める

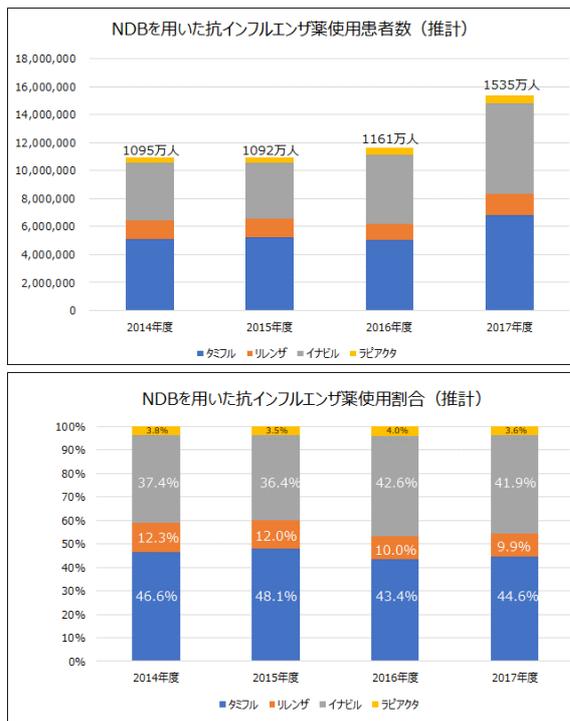


図4 NDBを用いた抗インフルエンザウイルス薬使用患者数推計 (4シーズン比較)

(4) 販売量からみた処方動向の分析

(2)(3)においては年齢による投与量の変化を含め係数を求めたが、販売量データを分析する際には、年齢区分が不明であるため、NDBにおける薬剤数と推計患者数の関係より、患者数推計の係数(4年度の係数の平均値とした)を算出した。

抗インフルエンザ薬	係数
タミフルカプセル	0.1
タミフルドライシロップ	0.164
リレンザ	0.05
イナビル	0.529
ラピアクタ(バッグ)	1
ラピアクタ(バイアル)	0.597

ゾフルーザは、現在公開されているNDBオープンデータには含まれおらず、係数の算出ができなかったため、通常量である1回40mgを1人として計算した(図5)。

表4で示したように販売量とNDBには、特にタミフル、ラピアクタにおいて相違があるため、販売量は、NDBと比較し、全体の推計患者数が多くなり、また薬剤毎の使用割合も若干異なった結果となっている。2018年度はNDBオープンデータが公表されていないため、今回販売量を用

ことができた。いて推計を行ったが、ゾフルーザが使用可能となったことで、他の薬剤の使用割合が大きく低下していることが判明した。



図5 販売量を用いた抗インフルエンザウイルス薬使用患者数推計 (5シーズン比較)

D. 考察

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

新型インフルエンザの発生を予測することは不可能であり、2009年に発生したパンデミックの亜型、重症度、薬剤の治療効果等を正確に予測した文献はない。いつ、どの亜型ウイルスが新型インフルエンザとなるかの予想はできない上、将来起こる可能性のある新型インフルエンザの亜型を推測して人に感染させ、その感染者を対象とした治験を行う事も事実上不可能である。そのため、本研究では、新型インフルエンザを対象とした研究の代用として季節性インフルエンザによる重症化患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性を調査した。

現在、インフルエンザ患者への特異的治療薬としては、日本国内では、タミフル®、リレンザ®、イナビル®、ラピアクタ®の4種類のノイラミニダーゼ阻害薬が使用されている。4種類ともすべてインフルエンザウイルスの表面に存在する糖タンパクであるノイラミニダーゼを阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮する。

平成28年度、本研究班では、「季節性インフルエンザ感染により重症化した患者へのラピアクタ®治療(RCT、DB)の倍量・倍期間での有効性」の解析評価を行ったが、ラピアクタ®の倍

量倍期間治療を推奨する根拠を確認することはできなかった。

今回、本研究班では、新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の効果を文献学的な検討を行った。医中誌を使用した和文の文献検索の結果は、4つの文献が確認されたが、本研究内容に合致する文献、もしくは本研究内容に沿う研究を行っている文献は確認できなかった。また、英文の文献検索では、PubMedを使用し和文同様各種key wordsにて検索を行った結果、644の文献が確認された。そのうち、5つの文献が、RCT DBの候補として挙げられたが、最終的には、South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Networkが報告した文献が、本研究内容に合致したものであった。結論として、タミフル®の倍量倍期間治療の有効性は証明されなかった。また、完全なRCT DBではないものの臨床研究として、high-dose群とstandard dose群でそれぞれの臨床的及び基礎的な有効性のoutcomesを評価した論文もあったが、それでも、同様にhigh-dose群での有効性は証明されなかった。以上より、本研究のliterature review(2017年4月時点)では、重症季節性インフルエンザ患者に対するタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性は確認できなかった。

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

新型インフルエンザの発生に備え、国・都道府県において抗インフルエンザウイルス薬が備蓄されている。備蓄薬は、流通する抗インフルエンザ薬が枯渇した際に放出されることが想定されていることから、実際に臨床で用いられる使用動向との関係性も重要となる。

本研究では、NDBオープンデータとして入手可能な抗インフルエンザウイルス薬の本数から患者数を推計する方法を検討した。年齢に関係なく用法用量が規定されている薬剤については本数から患者数の推計は容易であるが、体重毎に用量が異なるタミフルドライシロップなどについては、年齢階級ごとの患者数を踏まえ換算する必要がある。

今回、年齢階級ごとの実際の使用実態について、IQVIA Claims データを用いて係数を求めた。このデータベースは、組合健保レセプトの為、原則65歳未満が対象となっていること、健保連加盟組合におけるデータカバー率は6.5%で、サンプル調査とはなるものの、純患者数187万人を対象としており、係数を算出する上で重要となる0-4歳児、5-9歳児における抗インフルエンザ使用者がそれぞれ1万人以上含まれていることから、一定の精度は保たれていると考えられる。

第1回～第4回のNDBオープンデータの分析を行う過程で、本データの利点・欠点も見えてきた。年齢階級毎の使用本数が示されている点は良いが、1セルのみ規定数である1000に満たない場合、全てのセルが「-」となり分析不能となることが大きな課題と考えられた。今回は、他の年度も概ね同傾向を示したことから、他の年度のデータを参考に推計して分析を行ったが、NDBオープンデータを使用する際には、秘匿化データについて留意が必要である。

NDBと販売量の4年間のデータを直接比較した。4年間を通じて、タミフル、ラビアクタについては販売量>NDBとなる傾向を示した。実際に使用されているが保険請求されていないケースについてNDBが過少評価している一方で、販売はされたが実際に投与されていないデータが販売量に含まれている可能性があり、両データの特徴を踏まえ、解釈を行う必要となる。

販売量データについては、誰に使用したか(年齢階級)が不明であるため、販売量から患者数の推計を行うことは困難であるが、今回、NDBにおいて年齢階級も踏まえ、数量から人数を推計する係数を算出し、その係数を使って販売量データから患者数を推計し、経年変化を評価した(図5)。販売量から患者数を推計するにあたっては、2018年度のように新たにゾフルーザの使用が開始された際などは、係数が大きく変動する可能性があるため、引きつづき、他のデータと照合しながら推計値の精度向上に努めていく必要はあると考えられた。

2018年度の販売量のデータにて、ゾフルーザの使用割合が急増していることが示された。ゾフルーザは、使用に伴う薬剤耐性の懸念が示されており評価が定まっていないこと、また、2020年1月には新型コロナウイルス感染症が発生し、抗インフルエンザウイルス薬の使用動向も大きく変動があることが予測されることから、引き続き使用動向のモニタリングを行っていく必要がある。また、今回の新型コロナウイルス感染症の発生を踏まえ、ゾフルーザに加え、アビガンも含めた新興感染症発生時に備えた備蓄の在り方(量・種類)について、再度、見直しが必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

新型インフルエンザ対策における動物のインフルエンザ人の健康に対するリスクアセスメントとプレパ
ンデミックワクチンの備蓄に関する研究

研究分担者 中島 一敏 大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科教授
研究協力者 砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
神谷 元 国立感染症研究所感染症疫学センター
神垣 太郎 東北大学大学院医学研究科微生物学講座

研究要旨

我が国では、2006年以降A(H5N1)ウイルスのプレパンデミックワクチンの備蓄が行われているが、動物由来インフルエンザウイルスの系統的なリスク評価は行われていない。本研究は、世界におけるインフルエンザウイルスのリスク評価及びプレパンデミックワクチンの備蓄の現状について整理することを目的に、IRATに関する文献収集、米国CDC視察、米国BARDA関係者との電話会議・視察、WHO本部関係部署の視察、WPROのPIP関係者からの情報収集、Options for the Control of Influenza conferences Xにおいて情報収集を行った。

米国の備蓄は、2005年に策定されたインフルエンザパンデミック国家戦略（National Strategy for Pandemic Influenza）を根拠としている。ワクチン株は、IRATの結果を参考に、Biomedical Advanced Research and Development Authority（BARDA）が所管するインフルエンザリスク管理会議で決定される。ワクチン備蓄は政治的決定事項であり、IRATが規定するものではない。

IRATの基本構造は、専門家の独立したリスク評価とコンセンサス形成である。IRATは動物のインフルエンザウイルスを、人の感染症としての出現可能性と出現した際のインパクトの2軸で評価する。IRATは、様々なウイルス株の優先順位をつけることは可能であるが、プレパンデミックワクチン株の選定と製造備蓄はIRATの結果のみで行うことはできず、BARDAが所管している。備蓄戦略・備蓄量の決定は更に上位の国家戦略で決定されている。

WHOは、2011年発行のPandemic influenza preparedness Framework(PIP)に沿って加盟国及び国際社会のパンデミック準備計画を推進しているが、プレパンデミックワクチンはその範疇になく、TIPRAは、プレパンデミックワクチンとは関連がない。TIPRAは、IRATを雛形として開発されており、基本構造は共通しているが、TIPRAが米国のパンデミック対策という目的があるのに対し、TIPRAはPIPとの関連は不明確である。

世界でプレパンデミックワクチンの備蓄を行っているのは日本及び米国のみである。日本のプレパンデミックワクチン株の選定は当初H5N1のあらゆる株をカバーしていたが、世界的な疫学状況に応じ、独自のリスク評価基準を設け、危機管理上重要なウイルスを選択するようになった。しかし、日本のリスク評価とウイルス選定には、迅速性、包括性、科学的根拠に課題がある。備蓄を継続するのであれば、IRATのような包括的、組織的なリスク評価手法の導入が望ましいが、日本の複雑な意思決定プロセスとの連携（出口の明確化）、関連する公式・非公式の膨大な情報の収集と分析、専門家の選出、専門家間の情報ギャップの最小化、透明性の確保、強力な事務局の存在などの課題克服が必要である。近年、パンデミックワクチンの開発製造にかかる期間の短縮化が期待できる状況になり、プレパンデミックワクチン備蓄の必要性について議論が継続されている。新たなリスク評価システムには膨大なコストが予想されることから、まず、備蓄の必要性に関する結論次第での議論が必要と考える

研究目的

プレパンデミックワクチンは、人に対するリスクの高い動物由来インフルエンザウイルスを、パンデミック発生前にワクチン株として製造備蓄するものである。我が国では、2006年から、高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) A(H5N1) に対するプレパンデミックワクチンが製造され、clade の異なる 3 種類のワクチン株合計 3000 万ドース備蓄されているが、3 年で破棄となるため、毎年破棄量を新たに製造備蓄している。これまで A(H5N1) 以外の亜型の備蓄は行われていなかったが、近年中国において A(H7N9) 亜型の鳥インフルエンザが鳥で蔓延し、人への感染も多数報告されていることから、2018 年、同亜型のプレパンデミックワクチンの備蓄が決定された。

最近では、ブタインフルエンザウイルスの A(H3N2)v や鳥インフルエンザ A(H5N6) などによるヒトへの感染が報告されており、様々な動物由来ウイルスによるパンデミックへの進展が懸念されるが、系統的なリスク評価は行われていない。米国や WHO は、それぞれ、Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) 及び Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) と称するリスク評価ツールを開発運用しているが、我が国でも同様のツールの導入が必要と考えられる。本研究は、世界におけるインフルエンザウイルスのリスク評価及びプレパンデミックワクチンの備蓄の現状について整理することが目的である。

A. 研究方法

1. WHO の Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) 及び CDC の Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) の手法に関する文献的考察

動物で循環しているインフルエンザウイルスのヒトに対するリスクを評価するツールとして、世界保健機関 (WHO) は TIPRA を、米国疾病予防管理センター (CDC) は IRAT を開発、運用している。TIPRA 及び IRAT の手法について、CDC 及び WHO の HP で公開されている文献及び、学術誌に掲載された文献を用いた文献的考察を行う。

2. 米国 CDC 視察

米国 CDC を訪問し、IRAT 担当者及びインフルエンザ専門家とミーティングを行い、IRAT の手法、IRAT のパンデミック準備計画、プレパンデミックワクチンの備蓄への適応などに関する情報を収集する。会議スケジュールを参考資料 1 に示す。

3. 米国 BARDA 視察

米国のパンデミック準備計画において、プレパンデミックワクチン備蓄にかかる行政的事項は Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) が所管するとされている。その

ため、プレパンデミックワクチン株の選定における IRAT の結果の適応、プレパンデミックワクチン備蓄計画と現状につき、BARDA を訪問し担当者から直接情報を収集した。

4. 韓国及び台湾におけるプレパンデミックワクチン及びリスクアセスメントの状況

韓国及び台湾におけるインフルエンザウイルスのリスクアセスメントの現状及びプレパンデミックワクチン開発と備蓄について、同国の行政機関・国立研究機関のインターネットで公開された情報を収集するとともに、韓国 CDC 及び台湾 CDC 関係者に電子メールで問い合わせを行った。

5. WHO 本部視察

WHO 本部の関係部所である TIPRA 事務局、インフルエンザ部、Pandemic influenza preparedness framework (PIP) 担当部所を視察し、担当者から情報収集を行った。

6. アジア地域・WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO) 地域におけるプレパンデミックワクチン備蓄とインフルエンザウイルスのリスク評価に関する計画と実績

(1) WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO) インフルエンザパンデミック準備計画 (PIP) におけるプレパンデミックワクチン担当部局の視察及び担当者からのヒアリング

WHO 関係者を通じ、WPRO の担当者とコンタクトを取り、WPRO 視察、担当者から直接ヒアリングを行い、情報を収集する。

(2) Options for the Control of Influenza conferences (以下 Options 会議) における情報収集

Options 会議は、the International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (isirv: インフルエンザ及びその他呼吸器ウイルス感染症国際学会) が 3 年に 1 回主催する国際会議である。様々な国際学術会議の中でも、季節性インフルエンザ及びパンデミックインフルエンザに対する予防、コントロール、治療に特化した最大の学会で、国際的な主要なテーマに関するあらゆるイベントが開催される。世界中からインフルエンザの研究者、公衆衛生関係者が一同に介する会議である。本学会の関連する発表、シンポジウム等のイベントに参加し、演者、関係者から直接ヒアリングする

7. 日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄プロセスの分析

日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄の経

緯を関連する資料、会議録をレビューする。

B. 研究結果

1. CDC の IRAT と WHO の TIPRA

IRAT は、人で流行していないインフルエンザウイルスに対するリスク評価を行うために、2010 年、米国 CDC で開発が開始された。IRAT は、パンデミック準備計画における様々な意思決定に寄与するためのツールである。

WHO の TIPRA は、IRAT を元に開発された。IRAT が、米国内のパンデミック準備計画のために作られたのに対し、TIPRA は、世界的なパンデミック準備計画のためのリスク評価ツールとして作成された。ともに動物のインフルエンザウイルスを評価の対象としているが、WHO の TIPRA が人への感染が確認されたインフルエンザウイルスを対象としているのに対し、CDC の IRAT は、人の感染が確認されていないウイルス株も評価対象としている。

2. IRAT の特徴 (図は CDC における会議資料から引用)

(1) IRAT に求められることと限界

開発に際し、IRAT には以下の要件を満たすことが求められた。

- ・ ワクチンや診断ツール開発の優先順位の決定
- ・ 一貫した透明性の高いリスク評価枠組み
- ・ 意思決定や政策決定者に対する説明を容易にすること
- ・ 新しい情報の速やかな利用
- ・ 複数の条件・因子、不完全なデータの調整
- ・ 情報の欠落の特定
- ・ 新たに人で蔓延するリスク（出現可能性：Emergence）の評価
- ・ 人で蔓延した場合の公衆衛生に与えるインパクト（Impact）の評価

IRAT は以下のことを行うものではない

- ・ 次のパンデミックウイルスの予測
- ・ 分野専門家の必要性を取り除くこと（自動化）
- ・ 微生物学的リスク評価の様な正確な評価

(2) IRAT の構造

IRAT は、多基準意思決定分析 (Multi-attribute decision analysis) の手法を用いている。総合的なリスク評価は、分野専門家の評価に依存している。特定のインフルエンザウイルス株に関する情報が不完全な場合は、不確実なものとして取り扱うことができる。手法は単純であり、柔軟に修正が可能である。

IRAT を構築する際、以下の 3 項目が主要な目標と

された。

- ・ 出現可能性とインパクトを評価するため、必要なリスク要因・基準 (Risk elements or attributes) に関するコンセンサスの作成
- ・ スコアリングガイドライン、リスク要因の定義作成

リスク要因の「重要性ランキング (重み付け)」に関するコンセンサス作成

(3) リスク要因

リスク要因は、以下の 3 分野 10 項目である。

ウイルスの特性

- ・ ウイルスの遺伝子変異
- ・ レセプター結合部位 [シアル酸結合部位が 2,6 (鳥型) か 2,3 (人型) か]
- ・ 実験動物への感染
- ・ 抗ウイルス薬感受性

人口集団関連特性

- ・ 人の免疫保有状況
- ・ 重症度 (人の感染症の重篤さと病理)
- ・ 抗原性 (ワクチン株やワクチン候補株に対する抗原性の関連)

エコロジーと疫学

- ・ 動物における世界的な蔓延状況
- ・ 動物への感染性 (様々な動物種に対する感染)
- ・ 人への感染性 (感染の有無や人-人間の感染伝播)

(4) リスク要因のスコアリング、順位と重み付け

評価対象のインフルエンザウイルス株のリスク要因に対し、分野専門家 (Subject matter expert: SME) が独立して 1~10 のスコアを付与する。リスクが低いと判断した場合は 1~3、中等度のリスクでは 4~7、高リスクと考えた場合は 8~10 とする。

10 項目のリスク因子に対する分野専門家のスコアを総合して、そのウイルス株の出現可能性とインパクトを評価する。その際、出現可能性とインパクトに対する影響力・重要性を考慮し、以下の様な順位付けと重み付け係数 (W) が与えられている。

出現可能性に対するリスク要因の順位と重み付け係数 (W)

順位	リスク要因	重み付け係数 (W)
1	人への感染性	0.2929
2	実験動物への感染	0.1929
3	レセプター結合部位	0.1429
4	免疫保有状況	0.1096
5	動物への感染	0.0846
6	遺伝子変異	0.0646
7	抗原性	0.0479
8	動物での蔓延状況	0.0336
9	疾患の重症度	0.0211

10 抗ウイルス薬感受性 0.0100

インパクトに対するリスク要因の順位と重み付け係数 (W)

順位	リスク要因	重み付け係数 (W)
1	疾患の重症度	0.2929
2	免疫保有状況	0.1929
3	人への感染性	0.1429
4	抗ウイルス薬感受性	0.1096
5	抗原性	0.0846
6	レセプター結合部位	0.0646
7	遺伝子変異	0.0479
8	実験動物への感染	0.0336
9	動物での蔓延状況	0.0211
10	動物への感染	0.0100

リスク要因毎に専門家がつけたスコアの平均 (Rスコア) と重み付け係数を掛けた値の合計値が、対象とするウイルス株の出現可能性及びインパクトのスコアとなる。リスク評価の際、1人の分野専門家が全てのリスク要因のスコアをつけるのではなく、専門性を有する項目のみの評価を行う。

H5N1 (clade1), avian H1N1, H3N2variant の3株に対する出現可能性及びインパクトの評価例を図に示す。同一のウイルス株に対するリスク評価は、新たな知見が獲得されることによって変化する。H3N2variant の例では、2012年、多くの人々が交差免疫を有する研究が公表され、リスク評価のスコアが低下した。

(5) 分野専門家の選出

分野専門家は、動物衛生、公衆衛生、実験室検査・研究、実地疫学分野の約30~35名となっている。専門家の選定は、他の分野専門家からの推薦及びCDCインフルエンザ部の審査を経て決定される。その際、研究実績及び所属組織が考慮される。CDC、Food and Drug Administration (FDA)、National Institute of Health (NIH)、US Department of Agriculture (USDA)、BARDAの専門家が選出されている。米国外の専門家も加わっている。

分野専門家は、主要な専門分野のリスク要因に限り評価を実施する。(1~3分野程度) 評価に際して、専門家が有する専門性と情報に基づいてリスク評価を行い、スコアとともに評価内容や理由を提示する。関連した新たなデータを分野専門家が有する場合には、適宜事務局へ提出する。評価の際、IRAT事務局は情報やアップデートの取りまとめや分野専門家への情報提供は行わない。

(6) リスク要因項目の順位決定と重み付け係数の算出

出現可能性及びインパクト評価におけるリスク要

因項目の優先順位は、分野専門家の意見を集約して決定した。

IRAT 開発において、29人の分野専門家が、出現可能性及びインパクト評価における10項目のリスク要因項目の重要性を4段階(非常に重要、とても重要、重要、関連なし)で評価し、その結果を合計することで、順位を決定した。出現可能性評価においては、「人への感染」「実験動物への感染」「レセプター結合部位」が上位3項目となった。インパクト評価においては、「重症度」「人の免疫保有状況」「人への感染」上位3項目となった。

重み付け係数は、以下の式で求められる。

第1位の係数 $W1 = 1/10(1+1/2+1/3+1/4 \dots 1/10) = 0.2929$

第2位の係数 $W2 = 1/10(0+1/2+1/3+1/4 \dots 1/10) = 0.1919$

第3位の係数 $W3 = 1/10(0+0+1/3+1/4 \dots 1/10) = 0.1429$

(7) スコアリングの標準化

分野専門家によるリスク要因のスコアリングは、以下のような仕組みで標準化が図られている。すなわち、ガイダンスを用いたスケールリングの標準化、スコア集計の際の記述統計分析、2段階スコアリング、重み付け、不確実性の処理などである。

スケールリングの標準化に際しては、図のように、スコア事のガイダンスが与えられる。IRAT事務局は、分野専門家によるスコアを収集する際、その根拠についても収集する。分野専門家間でデータがばらついていない場合は、集計結果を専門家に還元して、再考の機会を与える。ただし、事務局による誘導、バイアスを避けるため、基本的には分野専門家の判断に任せている。

あるウイルス株の「人への感染」要因に対するスコアの記述統計分析の例を図に示す。出現可能性やインパクトの算出には、スコアの平均値(点推定値)を用いるが、同時に、データのばらつきについても分析を行っている。例では、専門家のスコアは1~3に集積しており、全ての専門家が低リスクと評価していることが分かる。もし、スコアが大きくばらついている場合には、専門家間の意見が異なっていることを意味し、不確定要素が多く存在することが示唆される。また、スコア0がある場合は、データ不足によりそのリスク要因の評価が困難であると解釈される。

(8) リスク要因の情報欠落する場合のリスク評価-感度分析

特定のリスク要因に関し情報が得られない場合には、感度分析を行う。例として2013年4月のH7N9のリスク評価の事例を図に示す。評価を実施したのは最初の症例が報告された直後であり、その時点で、実験動物における感染に関する情報は無かった。そ

のため、分野専門家のスコアを最小値の 1、最大値の 10、及び仮定値 7 を付与し、それぞれの場合で出現可能性及びインパクトの評価を算出した。その結果、出現可能性のリスク評価は 5.24～6.98、インパクトのリスク評価は 7.14～7.45 と算出された。

(9) IRAT 事務局から分野専門家への情報提供

IRAT におけるリスク評価は、分野専門家の主体的な判断を尊重していることから、評価の際、基本的に事務局から分野専門家への資料などの提供は行っていない。専門家の判断に対する誘導やバイアスを避けるため、Factsheet 等の作成や提供は行わない。

(10) IRAT の H5N1 のプレパンデミックワクチン備蓄への応用

H5N1 A(H5N1)は複数の Clade にまたがるウイルス株が循環しているが、10 項目のうち、「人の感受性」「レセプター結合部位」「抗ウイルス薬感受性」「重症度」「実験動物への感染」のリスク要因は株間で類似していると考えられるため、株間比較のためのリスク評価からは除外し、「人への感染」「抗原性」「(鳥での)蔓延状況」「動物への感染」「遺伝子変異」の 5 項目のみを用い、ワクチンウイルス株との関連度を評価した。その際、WHO ワクチン候補株 (Candidate Vaccine Virus: CVV) 及び米国のプレパンデミックワクチン備蓄株 (Strategic National Stockpile: SNS) との関連をそれぞれ評価した。

専門家による 5 項目の評価結果を、同専門家へ還元し、ディスカッションを通じコンセンサスを形成した。

重み付け係数 (Surrogate) を用い、SNS と CVV との関連を評価した。その結果、CVV に対する抗原関連性スコアは、clade1.1.2 が最高値となり、唯一スコアが 5 を超えた。一方、米国の備蓄株に対しては、2.3.2.1c、2.3.2.1a、2.1.3.2a も 5 以上のスコアとなった。米国 BARDA は、ワクチン製造期限、利用可能性、ワクチン製造上の契約等も考慮し、最終的に clade2.3.2.1a をプレパンデミックワクチンの備蓄株に選定した。

(11) 低病原性鳥インフルエンザ (LPAI) A(H7N9) に対する IRAT 評価

2013 年 3 月 31 日、中国は 3 例の LPAI A(H7N9) 感染症例を WHO に報告した。中国の WHO 協力センターは、分離されたインフルエンザウイルスの全ゲノムを分析した。すぐさま、米国 CDC は IRAT を用いて、H7N9 ウイルスのリスク評価を行った。

動物の感染実験は開始されていたが、結果は得られない状況であったことから、「実験動物への感染」項目を除く 9 項目について、分野専門家のリスク評価を求めた (前述)。実験動物に対する感染は、レセ

プター結合部位等の他のリスク要因と関連があることが知られていることから、実験動物への感染の評価を 7 と仮定するとともに、最小値 1 及び最大値 10 も投入する感度分析を行い、出現可能性スコア 5.24～6.98、インパクトスコア 7.14～7.45 を得た。

初期評価の 1 か月後の 2013 年 5 月には、追加情報をもとに、IRAT の再評価を実施した。さらに、2014 年 2 月には、実験動物への感染などの追加情報をもとに、IRAT の結果がアップデートされた。

(12) ウイルス株の選定

IRAT の対象となるウイルスは、人で流行していないウイルスである。継続的なヒト-ヒト感染が認められるウイルスは対象とならない。人の感染症例が無い場合でも必要と判断されれば IRAT の対象となる。BARDA や WHO から直接依頼があった場合にはリスク評価を実施する。出現可能性やインパクト評価の上位 3 項目のリスク要因に関する情報は最低限必要となる。市民における懸念が高まった場合にも、IRAT を活用できる。

(13) IRAT のコスト (人的・財政的資源)

IRAT 事務局は CDC 内に設置され、プロジェクトマネージャー 1 名、上級アドバイザー 3-4 名に加え、コミュニケーションや書類作成管理のサポートがある。全員 CDC の職員であり、プロジェクトマネージャーに対しては約 30%、上級アドバイザーに対しては約 5%の業務負担となる。IRAT は CDC の通常業務の 1 つであり、追加的な人件費は生じていない。分野専門家が CDC 職員である場合の人件費は事務局同様である。CDC 外の分野専門家はボランティアである。

3. BARDA 専門家との会議

BARDA は、米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services) の下部組織で、生物・科学・核事象、パンデミックインフルエンザ、新興感染症等の国家に対する脅威に対処するための組織である。プレパンデミックワクチンの備蓄に関しては、その実務を担当している。

(1) 米国のプレパンデミックワクチン備蓄

米国は我が国同様、プレパンデミックワクチンの備蓄を国家戦略としている。同備蓄は、2005 年に策定された同国 Homeland Security Council によるインフルエンザパンデミック国家戦略 (National Strategy for Pandemic Influenza) を根拠として実施されている。備蓄量は、ウイルス株毎に、2000 万人分 (4000 万ドース) を目標としているが、実際の備蓄量は、緊急性、時期、予算等を考慮し、状況に応じて決定される。2009 年には、2000 万人分の

H5N1 ワクチン備蓄を達成した。

2012 年には、米国で豚の変異型 H3N2 ウイルス (H3N2v) による人の感染症のアウトブレイクが発生し、研究用ワクチンロットが生産され、臨床試験が実施された。

2013 年には、中国で H7N9 のアウトブレイクが発生し、研究用ワクチンロットが生産され、臨床試験が実施された。バルク抗原が備蓄された。

2015 年には、米国で鳥の H5N8 アウトブレイクが発生し、臨床用ワクチンロットが生産された。臨床試験が実施中である。

2017 年には、中国で過去最大となる H7N9 の第 5 波流行が発生し、研究用ロットが生産された。臨床試験が計画中で、バルク抗原が備蓄された。

2018 年 1 月現在、H5N1 及び H7N9 ワクチンが合計 2000 万人分備蓄されている。内訳は明らかにされていない。

(2) インフルエンザリスク管理会議 (Influenza risk management meeting:IRMM)

米国におけるプレパンデミックワクチンウイルスは、IRAT (Influenza Risk Assessment Tool) のリスク評価結果を参考に、インフルエンザリスク管理会議(IRMM)で決定される。IRMM は、BARDA が主催し、米国 CDC、FDA 等の関係機関が参加する会議である。会議では、IRAT 結果の共有が行われるが、最終的な決定は、政治的判断で行われる。

(3) 米国における備蓄ワクチンの管理

備蓄ワクチンのライセンスは 1 年で失効するが、「備蓄は資産」との考えに基づき、自動的に破棄することはしない。毎年、備蓄ワクチンの安定性を検証しつつ長期間保存する。

(4) IRAT とプレパンデミックワクチンの生産及び備蓄の関連

プレパンデミックワクチンの生産、備蓄は政治的な決定事項である。IRAT は、プレパンデミックワクチンの生産を含めた国家戦略上、政府から CDC に付託されたものである。IRAT はプレパンデミックワクチン戦略を実現するためのツールであるが、ワクチン戦略の是非や備蓄量を決定するものではない。

プレパンデミックワクチンの開発と製造は、季節性インフルエンザワクチン生産の製造プロセス、設備、システム、人材を用いて行われている。

(5) CDC と BARDA との連携、IRAT の関与

CDC は IRAT を用いて、動物のインフルエンザウイルスのリスク評価を提供することで、間接的にプレパンデミックワクチンの株選定に寄与している。最終的な株の選定とワクチンメーカーへの製造の指示は、ワクチン製造の実務的な側面も考慮し

BARDA が行う。プレパンデミックワクチンの全備蓄量の決定は、BARDA は所管せず、国のパンデミック戦略で決定されている。

3. 世界におけるプレパンデミックワクチン備蓄の状況と WHO のポジションと TIPRA

文献的考察や視察で得られた情報によると、世界でプレパンデミックワクチンの備蓄を行っている国は、米国と日本のみである。WHO は、TIPRA を開発運用しているが、プレパンデミックワクチンに関心はなく、TIPRA とプレパンデミックワクチンに関連はない。

TIPRA は、パンデミックに発展する可能性のある動物由来インフルエンザウイルスのリスク評価を適切なタイミングで行うことを目的に、WHO が運用している。さらに、透明性の確保、知識ギャップを特定し速やかに調査へつなげること、情報共有を推進することも目的とされている。

TIPRA は、米国の IRAT を雛形に開発されており、事務局による対象ウイルスの選定、リスク評価項目毎のスコア付与による専門家委員のリスク評価、デルファイ法によるリスク評価内容の合意形成などの基本構造は類似している。

(1) TIPRA の組織と専門家

TIPRA は、WHO 本部内に設置された事務局と、世界中の 31 人の専門家により運用されている。事務局は 3 人の技術職スタッフからなる。

専門家は、WHO 地域事務局から疫学専門家 5 人、WHO 協力センター (日本、米国、英国、オーストラリア、中国) からウイルス学、臨床医学、疫学専門家 9 人、H5 亜型ウイルスのレファレンスラボ及び協力機関 (欧州 CDC、米国 CDC、オランダエラスムス医学センター、ウイスコンシン大学) からウイルス学専門家 10 人、国際獣疫事務局 (OIE) 本部、OIE レファレンスラボ、国連食糧農業機関 (FAO) 本部から動物衛生の専門家 7 人が選出されている。

(2) TIPRA のプロセス

TIPRA のプロセスの 1 例を示す。事務局は、対象ウイルスを決定し、ウイルスごとの基礎資料となるウイルスプロファイルを作成する。事務局は、専門家候補に参加の意思及びどのリスク評価項目を評価するかを確認する。その後、事務局は、ウイルスプロファイルのドラフトを専門家に送付し、専門家からの修正、追加情報などを得て最終版を作成し、専門家に再送付する。専門家は自身の専門分野となるリスク評価項目に関し、10 点満点でスコアを与える。すべての専門家から得られたスコアを事務局が集計し、専門家にフィードバック、電話会議等でファイナライズし、最終報告書を作成、公開する。

(3) TIPRA のリスク評価項目

IRAT では、動物由来インフルエンザウイルスに関する 10 項目を用いているが、TIPRA では、人におけるリスク項目 3 項目（人への感染性、感染患者の重症度、免疫保有状況）、ウイルス学的特徴に関する 4 項目（動物実験モデルにおける感染性、レセプター結合部位の特徴、抗ウイルス薬に対する感受性、ウイルス遺伝子の変異）、ウイルスの生態・疫学に関する 2 項目（動物における分布状況、動物における感染の特徴）からなる 9 項目が用いられている。

(4) 専門家によるスコアリング基準とリスク評価の集約

専門家は、WHO 事務局によるリスク評価ガイド（risk element guide）に準じ、リスク評価項目毎に、低リスクと考える場合は 1～3 ポイント、中等度リスクの場合は 4～7 ポイント、高リスクの場合は 8～10 ポイントを点推定評価として付与する。また、評価の不確実性評価のため、リスクを区間推定で評価し、最小値と最大値も付与する。さらに、自らの評価に対する「自信」も 5 段階で評価する。評価スコアは、専門家による情報源・解説文とともに事務局に提出される。

事務局は粗集計結果を専門家にフィードバックし、協議を経てファイナライズする。さらに、出現可能性に関連の高い 6 項目（レセプター結合部位の特徴、動物実験モデルでの感染性、人に対する感染性、遺伝子分析の特徴、動物に対する感染、地理的分布）、インパクトに関連の高い 6 項目（人感染症の重症度、免疫保有状況、抗ウイルス薬感受性、遺伝子分析の特徴、レセプター結合部位の特徴、人への感染性）に順位に応じた重み付けをした上で、出現可能性のスコアを算出する。すなわち、評価項目毎に専門家がつけたスコアの平均値と重み付け係数を掛けた値の合計値が、対象ウイルスの出現可能性及びインパクトのスコアとなる。

(5) TIPRA の対象となるインフルエンザウイルス

米国の IRAT では、人への感染の有無を問わず、リスク評価が必要と考えられた場合はリスク評価を実施するが、TIPRA においては、人への感染が確認された動物由来インフルエンザウイルスに限定されている。対象ウイルスは、TIPRA 事務局で決定される。通常は、同一亜型で H 遺伝子 Clade を限定して決められることが多いが、近年世界中の野鳥や家禽類で蔓延している Clade2.3.4.4 の H5 亜型ウイルス（H5N2, H5N6, H5N8 等）は、一括して評価対象ウイルスとされたため、専門家による評価の混乱を招いた。

(6) TIPRA 事務局によるウイルスプロファイル作成

TIPRA 事務局は、対象ウイルスのリスク評価を専門家へ求めるにあたり、ウイルスプロファイルと称

する膨大な資料を作成する。これは世界中の、サーベイランスデータ、研究発表、論文及び未公開の最新情報を網羅した最新知見の要約である。情報源として、WHO の動物由来インフルエンザリスクアセスメント（月報）、疾病アウトブレイクニュース（DON）、OIE によるアップデート、FAO の EMPRES watch などの Bulletin、学術論文、GISAID や GenBank の遺伝子登録データ、Flutrackers や ProMed 等の情報サイトも用いられている。（図 5）

事務局では、専任の技術職スタッフがほぼフルタイムで数か月かけてドラフトを作成する。ドラフトは、専門家へのコンサルテーションにより修正や未公開最新情報の提供を受け、最終版が取りまとめられる。このウイルスプロファイル文書により、TIPRA 専門家は、最新知見を共有した上でリスク評価を行うことが可能となる。尚、ウイルスプロファイルは公開されていない。

(7) TIPRA のリスク評価結果

2019 年 4 月 30 日現在、TIPRA のリスク評価結果は公開されていない。

4 . TIPRA と IRAT の比較

昨年度の研究において米国 CDC で収集した情報を含め、IRAT と TIPRA を比較する。

IRAT は 2010 年から、TIPRA は 2016 年から運用されている。どちらも、新型インフルエンザ対策のため、動物由来インフルエンザウイルスの人におけるパンデミック発生のリスク評価を行うことを目的としているが、IRAT がプレパンデミックワクチン備蓄を含めた米国のパンデミック戦略に寄与するという出口が示されているのに対し、TIPRA では PIP との連携は不明確である。

TIPRA の対象ウイルスは、人への感染が確認されたものに限定されているが、IRAT ではその限定はない。

IRAT 専門家は、主に米国の公的機関職員の専門家から選出されているのに対し、TIPRA では、WHO のインフルエンザネットワークのパートナーを中心に選出されている。専門家の人数は、両者とも 30 人程度である。専門家がどの項目の評価を求められるのかは、IRAT では CDC が決定するが、TIPRA においては専門家が自己申告する。

TIPRA では、事務局がウイルスプロファイルを作成するが、IRAT 事務局はそのような基礎資料は作成しない。TIPRA では、ウイルスプロファイルによって全ての専門家が世界中の最新情報を網羅的に把握した上で専門分野のリスク評価を行うことが可能となっている。

表 1 IRAT と TIPRA の特徴の比較

	IRAT	TIPRA
事務局の所在	米国CDC	WHO
対象	米国のパンデミック対策	世界のパンデミック対策
目的	<ul style="list-style-type: none"> 動物由来ウイルスのリスク評価 ワクチンや診断ツールの開発における優先順位の決定 透明性の高いリスク評価枠組み コミュニケーションツール 情報共有 情報ギャップの特定 人で蔓延した場合のインパクト評価 	<ul style="list-style-type: none"> 動物由来ウイルスのリスク評価 透明性の高いリスク評価枠組み コミュニケーションツール 情報共有 情報ギャップの特定
パンデミック準備計画との連携	明確	不明確
プレパンデミックワクチン戦略との連携	あり	なし
対象ウイルス株の選定方針	人の感染の有無に関わらず、評価の必要性が認められた動物由来ウイルス	人の感染が確認された動物由来ウイルス
対象ウイルス株	亜型、遺伝子型レベルで特定	一定せず
専門家	米国内の公的機関を中心に30~35人程度	世界中から31人
事務局による基礎情報作成	なし	ウイルスプロファイル書類作成
リスク評価項目	10項目	9項目
リスク評価方法	専門家によるスコア付与	専門家によるスコア付与
出現可能性評価に用いる項目	10項目	6項目
インパクト評価に用いる項目	10項目	6項目
コンセンサス形成方法	デルファイ法	デルファイ法

表2 IRATとTIPRAのリスク評価項目

IRAT	TIPRA
人への感染性	人への感染性
人の感染症の重症度	人の感染症の重症度
人口の免疫保有状況	人口の免疫保有状況
ワクチン(候補)との抗原関連	
ウイルス遺伝子変異	ウイルス遺伝子変異
レセプター結合部位	レセプター結合部位
動物実験モデルでの感染性	動物実験モデルでの感染性
抗ウイルス薬への感受性	抗ウイルス薬への感受性
動物での蔓延状況	動物での蔓延状況
動物における感染	動物における感染

5. アジア・WPRO 地域のプレパンデミックワクチン備蓄とリスク評価に関する情報

(1) WPRO 視察と情報収集

WHO 関係者、WPRO の PIP 担当者とコンタクトを取ったが、プレパンデミックワクチンやリスク評価 (TIPRA) 担当者を特定することはできなかった。WHO 本部では、TIPRA を実施しているものの、地域支部では Agenda となっていないことが明らかとなった。当初は、WPRO に視察訪問し、関係者からヒアリングするべく、PIP 担当者に相談したが、訪問に関しては丁重に断られ、断念せざるを得なかった。

(2) 韓国及び台湾の現状

韓国では、2007 年に HPAI A(H5N1) のプレパンデミックワクチンの開発が開始され、2016 年に Green Cross 製ワクチンが承認された。同国 CDC には、様々なリスクアセスメントを担当する新たな部署が設立されたが、インフルエンザウイルスのリスクアセスメントは実施していない。

台湾では、プレパンデミックワクチンは、製造承認を早める手続きは行っており、パンデミック発生時に初動対応者に対してのみ接種を行う方針となっており、備蓄は行っていない。

(3) Options 会議における情報収集

今年の第 10 回会議 (OptionsX2019) は、2019

年 8 月 28 日から 9 月 1 日までシンガポールで開催され、研究協力者である東北大学神垣太郎が参加し情報を収集した。発表は、特別セッション (シンポジウム等含む) 及び一般演題 (口頭、ポスター) で構成されている。プレパンデミックワクチンを焦点にした特別セッションは無かった。また、約 790 題の一般演題のうち、「プレパンデミックワクチン」が、演題もしくは要旨に含まれたものは、3 題しかなく、うち 2 題は基礎研究であった。残る 1 題が、H5 ワクチンの Phase2 治験であったが、米国 BARDA からの発表であった。

OptionsX2019 ではいくつか WHO のインフルエンザ対策や国におけるインフルエンザ対策に関するセッションがあった。Ann Moen (WHO-HQ) からは、2006 - 2016 年の 10 年間でインフルエンザワクチンに関する政策を実施している国は 74 カ国から、115 カ国に増え、世界における季節性インフルエンザの生産量は 5 億ドースから 15 億ドースに増え、パンデミックワクチンの生産可能量は 15 億ドースから 64 億ドースまで増加していることが紹介された。一方で、2019 年において 25% と 31% の国々が Global influenza surveillance and response network および FluID に参加していないこと、インフルエンザワクチン効果に関するデータがまだ低中開発国では少ないこと、実際のワクチン摂取率が低中開発国では低いことなどが課題として上げられた。続いて Weiquing Zhang (WHO-HQ) から 2019 年における 10 の国際保健における脅威の 1 つであり、大気汚染・気候変動、非感染性疾患に続く 3 番目に上げられていることが紹介された。現在のインフルエンザ対策のゴールの 1 つとして国におけるインフルエンザ対策のキャパシティを上げることであり、季節性インフルエンザに対する対応とともにパンデミックへの事前準備が指摘された。これに関してエビデンスに基づくこと、国の状況やニーズに応えること、ヘルスセキュリティに関する行動計画と整合性をつけることが求められている。しかし、最近発行された Pandemic influenza preparedness in WHO member states report によれば、回答を寄せた 104 カ国のうち 48% はインフルエンザ H1N1 パンデミック以降に国の行動計画の改訂を行っていないことが明らかとなった。
https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/member_state_survey/en/

パンデミックの可能性のある動物由来のインフルエンザウイルスに関するアセスメント (TIPRA) では、Impact と likelihood を対立軸とした評価をおこなっていたが、検討される用語

に関する共通理解を進めること、項目における重み付けの方法と集団免疫(population immunity)の追加による修正が検討されている。同アセスメントはあくまでパンデミックにつながるインフルエンザ株のリスクアセスメントという位置づけであり、加盟国では、各国の新型インフルエンザ対策に即した利用が求められている。プレパンデミックワクチンに関して言えば、多くの国々ではプレパンデミックワクチンの運用が極めて限られており、新型インフルエンザ対策のための手段としてグローバルレベルでのコンセンサスを得る方向ではないのが現状であると考えられる。それよりもいわゆるパンデミックワクチンスイッチが強調された。このスイッチの運用には、リスクアセスメント、Candidate vaccine virus、Post-CVV の3点から整理することが必要であるとされ、運用に向けた指針作りが現在行われていると報告された。

またアジアにおける国々(シンガポール、マレーシア、タイ、カンボジア)における新型インフルエンザ行動計画に関するディスカッションにおいても、プレパンデミックワクチンは政策決定者との対話が必要な事項の例としてあげられており、同国におけるインフルエンザ対策で積極的な運用が期待されているわけではない。シンガポールからは Vernon Lee が備蓄に関して、備蓄量、経済効果、使用に際するロジスティック、廃棄の4項目での整理が指摘され、プレパンデミックワクチンが備蓄されている国における評価が必要であると指摘した。

Arnold Monto(University of Michigan)が将来に関するインフルエンザワクチンの展望について触れ、パンデミックにつながる可能性のあるインフルエンザ株に関するニュースや Pandemic fatigue によるインフルエンザ(ワクチン)の否定的な印象があることを指摘、ワクチンに対する市民の受容性を継続して高めていくことの必要性をあげた。特に現在のインフルエンザによる疾病負荷(外来発生率や入院率)を踏まえて季節性インフルエンザワクチンの導入、さらにワクチン効果研究による VE 評価は政策決定者にも市民にもその重要性が伝わらない可能性を指摘し、小児における重症化阻止など Severity に関する指標による評価が必要であるとした。Prepandemic および Pandemic ワクチンに関する言及は後者はユニバーサルワクチンでの選定株として指摘されたが、前者について言及はなかった。

これらの報告を受けて、鶏卵由来のワクチンから細胞由来のワクチンとユニバーサルワクチンの特定集団への導入が様々な国で検討されてい

る状況では、プレパンデミックワクチンが本質的に有する流行株であるかどうかの妥当性に関する評価を継続的に行う必要があると考えられる。

6. 日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄プロセスの分析

以下、備蓄の開始からワクチンウイルス株の選定や備蓄プロセスの変遷について整理した。

(1) 備蓄の開始

➤ 2006年(平成18年)度より備蓄開始

H5N1 由来新型インフルエンザ発生の場合に大きな健康被害が想定されることが根拠
新型インフルエンザに対する政府行動計画、
新型インフルエンザ等ガイドラインに基づく

- 「新型インフルエンザに変異する可能性の高い鳥インフルエンザウイルスを元に製造されるワクチン(現在、我が国では H5N1 亜型の鳥インフルエンザウイルスを用いて製造)」と明記

➤ 世界で発生している複数の H5N1 亜型のウイルス株を概ね年 1 千万人分(有効期限 3 年のため合計 3 千万人分)備蓄

(2) 「危機管理上重要性が高いワクチン株を優先する」方針の決定と選択備蓄

➤ 2016年10月17日開催の第19回感染症部会にて、「危機管理上重要性が高いワクチン株を優先する」ことが提言された

危機管理上の重要性を評価するリスク評価基準(3基準)が採用された

- 人での感染事例が多いこと
- 人での重症度が高いこと、
- 日本と往来の多い国や地域での多発

➤ 2017年度より、危機管理上重要性評価に基づき H5N1 のウイルス株の選択備蓄が開始

(3) 「プレパンデミックワクチンの必要性、備蓄する亜型についての検討が必要」の提言

➤ 厚生労働科学審議会新型インフルエンザ対策に関する小委員会の第2回公衆衛生対策作業班会議(2018年3月23日)及び第16回内閣官房新型インフルエンザ等対策有識者会議(2018年3月30日)にて提言

プレパンデミックワクチンの必要性について(再)検討すること

備蓄する際の亜型について検討すること

- 鳥インフルエンザウイルス感染症の疫学的世界的变化が背景(H5N1 ウイルス感染症が2016年以降激減する一方、H7N9 ウイルス感染症が2013年から多数発生)

(4) 現在の方針

➤ 第 25 回感染症部会（2018 年 6 月）にて以下の内容が提言

プレパンデミックワクチンは当面備蓄することが必要

亜型・株を、H7N9/Guandong（HPAI 株）にすること

- 2020 年度末より製造予定
中長期的課題が示された
- プレパンデミックワクチン備蓄の必要性を再検討すること
細胞培養法パンデミックワクチンの製造体制整備（2020.3 見込）に伴い製造供給時間の大幅な短縮が期待される

➤ 政府行動計画、新型インフルエンザ等ガイドラインの修正

プレパンデミックワクチンの製造備蓄に関し、H5N1 縛りが撤廃された

「新型インフルエンザウイルスに変異する可能性が高い鳥インフルエンザウイルスを元に製造」とされ、「鳥インフルエンザ」縛りは残ることとなった。

考えられる。すなわち、プレパンデミックワクチンの備蓄の可否及び備蓄量の決定、ウイルス株の選定と製造備蓄の実務、パンデミックの潜在的なリスクを有するウイルス株のリスト作成である。それぞれ、政府、BARDA、CDC の IRAT が中心的な役割を担っている。現在、米国では、H5N1 と H7N9 に対するプレパンデミックワクチンが備蓄されているが、H5N1 ワクチン株選定には、IRAT のリスク評価が基礎資料として用いられている。また、H7N9 に対しては、発生直後から迅速に IRAT が運用され、適宜アップデートされている。

IRAT は、パンデミックの間期に、透明性を確保した上で科学的合理性に基づく政策決定が行なわれるためのサポートツールであり、次のパンデミックウイルスの予測に使うものではない。基本構造は、専門家のコンセンサス形成プロセスである。専門家は、動物衛生、公衆衛生、実験室研究、実地疫学とされ、国立の行政機関や研究機関の所属及び海外の専門家となっている。新たな専門家の選出にあたっては、専門家による推薦と CDC の審査が必要であり、科学的な専門性のみならず、公正性、公衆衛生施策への寄与等が確保される仕組みとなっている。

C. 考察

1997 年、香港で HPAI A(H5N1)の人の感染が報告されて以来、H5N1 は、パンデミックインフルエンザが最も懸念されるウイルス亜型であった。しかし、2009 年、パンデミックを引き起こしたのは、ブタ由来の H1N1pdm ウイルスであった。

2012 年、米国の 12 州でブタの変異型インフルエンザウイルス A (H3N2) v に 309 人が感染した。2013 年には中国で、低病原性鳥インフルエンザ (LPAI) A(H7N9)の人への感染症患者が多発し、現在まで続いている。2017 年には過去最多の感染者を記録した第 5 次流行が発生した。さらに、2014 年以降、日本を含む世界各地の野鳥や家きんで、A(H5N2)、A(H5N3)、A(H5N6)、A(H5N8)等の世界的な流行が発生している。これら A (H5) 亜型のインフルエンザウイルスは、H 遺伝子の分析で、新たな clade2.3.4.4 と分類され、従来の A(H5N1)とは異なっている。うち、A(H5N6)は、2014 年に中国で 10 人の死亡を含む 16 人の感染者が報告された。1997 年以降関心の中心にあった H5N1 は、2016 年以降、年間症例数は 10 例以下と激減している。

米国は、リスク評価に基づくパンデミック準備計画の実施のために、2009 年の H1N1pdm によるパンデミックの翌年に、いち早く、安定的に運用でき、透明性の高いリスク評価の枠組みとして IRAT の開発に着手した。米国のプレパンデミックワクチンの製造備蓄は、3 層構造の意思決定プロセスがあると

WHO は、2009 年のパンデミック対応の反省から、当時の Pandemic preparedness plan を大幅に改訂し、従来のパンデミックフェーズに応じた型通りの対応から、リスクアセスメントに基づいた柔軟な対応へと修正している。プレパンデミックワクチンは、パンデミック発生以前に製造備蓄されるものであるから、パンデミックを起こす潜在的なリスクを有するウイルスを探知し、ワクチン株を選択する必要がある。動物におけるインフルエンザウイルスは変異を繰り返す、公衆衛生に対する脅威も刻々変化している。

TIPRA も IRAT も、現在の動物由来インフルエンザウイルスのリスク評価を行うことは可能であるが、次のインフルエンザパンデミックがいつ、どのように起こるのかを予想することはできない。WHO は、2011 に Pandemic influenza preparedness framework(PIP)を発行し、加盟国のパンデミック準備計画を支援しているが、プレパンデミックワクチンはその範疇ではない。現時点で、プレパンデミックワクチンの備蓄を行っている国は、日本と米国のみである。プレパンデミックワクチンを国のパンデミック戦略の一環に組み込むか否かは、パンデミック発生からパンデミックウイルス株を用いたパンデミックワクチンが導入できるまでの間に国が何を行うのかの問題に帰結する。プレパンデミックワクチン備蓄の是非、備蓄量の決定、接種方針は、国の政治的決定事項であり、リスク評価に依存するものではない。

将来パンデミックウイルスへの変異が懸念される動物由来インフルエンザウイルスが近年増加する中、タイムリーなリスク評価の重要性は増している。TIPRA には、日本の国立感染症研究所インフルエンザセンターからも専門家委員が参加しており、日本も含めた世界中の専門家によるコンセンサスを提供する枠組みとして極めて重要である。事務局が取りまとめるウイルスプロファイルは、公開未公開情報を網羅しており、関係者の知識バイアスを最小化している。TIPRA には、主要なインフルエンザに関する専門機関、公衆衛生機関がパートナーとして参加しており、国際的な関係者間の情報共有ツール、コミュニケーションツールとしても大きな役割を果たしているものとする。

一方で、PIP との関連が不明瞭で、TIPRA で得られるアセスメント結果をどのように PIP で活用するかが示されていないのは、大きな課題だと思われる。コンセンサス形成までのタイムラインが決められておらず、H7N9 ウイルスのリスク評価開始から 1 年以上、結果が公表されていない。米国 IRAT と異なり、Clade 2.3.4.4 の H5 亜型ウイルスを同一のウイルスとして評価にかけると、対象ウイルスの分類レベルの統一感がないのも出口戦略に乏しいことに関連した課題だと考える。

米国 CDC、BARDA、WHO 本部の関係者からの情報収集から、日本で IRAT や TIPRA を行うと仮定した場合の条件について考察する。

・リスク評価の目的と枠組みの明確化

プレパンデミックワクチンのウイルス株選定や備蓄量の決定は、政治的な決定事項である。TIPRA や IRAT は、その決定の参考資料として寄与することは可能であるが、決定要因ではない。リスク評価の目的や結果の活用方法の明確化は必須である。日本版 IRAT・TIPRA を実施する場合には、リスク評価の枠組みとプレパンデミックワクチン株選定と備蓄量決定の枠組みの役割と関連について明確に示すことが重要である。我が国では、これまで H5N1 ウイルス備蓄で行われてきた、政府、厚生労働省、国立感染症研究所、専門家会議、ワクチン製造メーカー等との連携や意思決定プロセスがある。日本版 IRAT・TIPRA を導入する場合には、従来の仕組みに組み込む枠組みの整備が必要となる。

・専門家委員の知識ギャップの最小化と未公開情報の共有

リスク評価を実施する場合には、論文化された文献のみならず、未公表情報が重要となりうる。情報収集の仕組みを整備する必要がある。また、専門家間で知識ギャップが想定される場合には、リスク評

価の前提となる情報を共有する仕組みの整備を検討するべきである。TIPRA のウイルスプロファイルは TIPRA の枠組み外と共有する仕組みは現時点で存在しないが、日本として今後 TIPRA 事務局と検討する余地はあると考える。

・強力な事務局の設置、事務局の専門性とワークロード

IRAT 及び TIPRA とともに、強力な事務局のコミットメントが不可欠な役割を果たしている。IRAT 事務局は、CDC のインフルエンザ部が母体として設置されており、膨大な情報をネットワークを有している。CDC は世界中に多くの支部や研究室を有しており、様々な動物由来インフルエンザ発生事例に対する直接・間接的な支援を行うなど、関係者と密なネットワークを形成している。IRAT 事務局は、ウイルスプロファイル等の資料は作成していないが、未公開情報を含め事務局の有する膨大な情報と専門性が事務局機能を支えていることは特記すべきである。

TIPRA におけるウイルスプロファイルの作成は、膨大な事務局のワークロード、WHO インフルエンザ部やアウトブレイク対応部所、FAO-OIE との連携窓口、実験室・疫学・サーベイランスのグローバルインフルエンザネットワークの支援、TIPRA 専門家などから、公開、未公開情報の提供に支えられている。我が国で日本版 IRAT・TIPRA を導入する場合には、ワークロードが遂行可能な事務局の設置が不可欠である。

事務局には専門性ととともに、公共性、公平・公正性の確保が重要となる。さらに緊急時における迅速さも求められるであろう。事務局には、高い信頼性と説得力が求められることから、民間機関が事務局を務めるのは容易ではない。国立感染症研究所が日本版 IRAT 事務局機能を提供する可能性は検討するべきであるが、人的・財政的な資源の担保が不可欠と考える。

・動物衛生部局との連携と専門家の選出

リスク評価専門家は、動物衛生の専門家の参加も不可欠となる。専門家は、インフルエンザの臨床医学、疫学、ウイルス学、公衆衛生学・公衆衛生行政、動物衛生学など、様々な分野からインフルエンザに造形の深い専門家を選出することが必要である。また、農林水産省や環境省等の動物衛生部局との連携が重要となる。

・プレパンデミックワクチンの備蓄期間

米国では、備蓄したワクチンの有効期間が執行したあとであっても、「備蓄は資産」との観点から、ワクチンウイルスの安定性を定期的に評価しつつ長期保存している。我が国では製造から 3 年で破棄しているが、資産の有効利用の観点から長期保存につい

て検討してはどうであろうか。

日本及び米国はいずれも、政府のパンデミック準備計画でプレパンデミックワクチン備蓄を、パンデミックワクチンが供給するまでの薬学的介入（pharmaceutical intervention）として位置づけている。

プレパンデミックワクチン備蓄決定は最終的には政治的決定事項であるが、3つの大きな課題が存在する。すなわち、パンデミックウイルスに対し備蓄ワクチンが有効は保証できないことによる対費用効果、学術的な関心は、Universal vaccine（全亜型に共通した効果をもつワクチン）の開発であること、パンデミックワクチンの開発製造時間の短縮が期待できること、である。

日本においては、上記及び から、備蓄の是非に関する議論が継続審議事項となっている。

日本におけるプレパンデミックワクチン株の選定は、これまで大きく3つの段階を経て現在に至っている。すなわち、H5N1亜型に対する懸念から、世界で蔓延中のH5N1亜型の複数の株を同時に備蓄していた時期（2006年度～2016年度）、リスク評価基準を用いて危機管理上の重要性を評価し、選択的にH5N1亜型のウイルス株を備蓄した時期（2017年度～2019年度）、H5N1縛りを撤廃し、H7N9/Guandong株をワクチン株の備蓄を行う時期（2019年度末～）である。

ワクチン株選定に伴う、専門家の提言を政治的決定に導入する仕組みは複雑で、厚生労働省の諮問会議（感染症部会、新型インフルエンザ対策に関する小委員会、公衆衛生作業班、ワクチン作業班など）や内閣府の新型インフルエンザ等有識者会議が各々役割を担っている。リスク評価の仕組みは2016年に導入され、危機管理上重要性の評価に基づく選択的なワクチン株の選定が行われたが、H5N1縛りはそのままであった。ところが、その頃、世界的には既にH5N1のインパクトは急激に減少し、H7N9による健康被害が上回る状況であり、制度上の複雑さが、迅速な決定の妨げとなっていると思われる。H5N1縛りは、2018年度～2019年度の一連の諮問会議で撤廃され、2019年度末からは、製造備蓄が行われる予定となっている。しかし、中国でH7N9感染者が発生、急増した2013年から既に6年経過しており、迅速さ及び柔軟さに問題がある。さらに、2009年のH1N1pdmが豚のインフルエンザから発生していること、科学的検証が行われたスペインインフルエンザ以降、人のパンデミックウイルスは全て、豚で遺伝子再集合が起こったウイルスが、豚から人に持ち込まれたと考えられているが、プレパンデミックワクチン株の選定は、「鳥インフルエンザウイルス」縛りが残ったままとなっている。

日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄は、2006年の開始後、ニーズに応じて修正してきたものの、迅速性に欠けること、鳥インフルエンザウイルス以外を対象としておらず包括性に乏しいことが問題である。

現在の日本のリスク評価の仕組みは、迅速性と包括性に問題があることは先に示したが、評価指標にも問題がある。現在の指標は人での感染事例が多いこと、人での重症度が高いこと、日本と往來の多い国や地域での多発とされている。このうちとは、公衆衛生イベントにおけるリスク評価の基本的な考え方、すなわち、「リスク評価の基本は、発生確率とインパクトの掛け算である」に即したものと理解できるが、具体的な情報や基準が示されていないことから、実施にあたっては科学的根拠が乏しいものとなっている。また、項目については、根本的な問題がある。パンデミックウイルスはその定義から、世界中のどこで発生したとしても日本で問題となる。日本との地理的・社会的な近接さは無関係であることから、科学的に矛盾していることとなる。

本分担研究では、IRATやTIPRAをレビューした。TIPRAは様々な動物のインフルエンザウイルスを対象に、包括的なリスク評価を行う優れたシステムであるが、プレパンデミックワクチン株の選定を含め結果の活用目的（出口）が明確でないために、長年結果が公表されない、複数のウイルス株をひとまとめにリスク評価を試みるなど様々な混乱・問題が生じている。一方、IRATは米国におけるプレパンデミックワクチン株の選定に用いるという出口が明確であることから、同様な混乱は生じていない。出口の明確化は必須である。日本でプレパンデミックワクチンの備蓄を継続するのであれば、日本の複雑な意思決定プロセスに、明確に組み込むことが重要である。

日本におけるリスク評価方法は問題が多く、包括的科学的な手法の導入が望ましい。しかし、日本版IRAT/TIPRAを導入するには、上記の出口の明確化に加えて、関連する公式・非公式の膨大な情報の収集と分析、専門家の選出、専門家間の情報ギャップの最小化、透明性の確保などが必要である。情報収集に関しては、TIPRAとの連携の可能性も検討する価値がある。いずれにしても、実務上最も重要になるのが、それらの業務を遂行する強力な事務局の存在である。

E. 結論

プレパンデミックワクチンの製造備蓄を行っているのは、日本及び米国の2か国のみである。WHO

の立場は、プレパンデミックワクチンは各国が独自に決定する事項として捉えており、世界的なPIPの対策項目とはしていない。

IRAT や TIPRA は、動物由来インフルエンザウイルスのリスク評価ツールであり、我が国のプレパンデミックワクチン備蓄戦略において導入を検討する価値を有する。しかし、リスク評価ツールは、備蓄戦略を効果的に実現するためのツールとなりうるが、備蓄戦略を規定するものではない。プレパンデミックワクチン備蓄の是非は政治的決定事項であり、リスク評価の枠組みとは独立するものである。

日本のプレパンデミックワクチン株の選定は当初H5N1のあらゆる株をカバーしていたが、世界的な疫学状況に応じ、独自のリスク評価基準を設け、危機管理上重要なウイルスを選択するようになった。しかし、そのリスク評価とウイルス選定には、迅速性、包括性、科学的根拠に課題がある。IRATのような包括的、組織的なリスク評価手法の導入が望ましいが、日本の複雑な意思決定プロセスと

の連携（出口の明確化）、関連する公式・非公式の膨大な情報の収集と分析、専門家の選出、専門家間の情報ギャップの最小化、透明性の確保、強力な事務局の存在などが必要である。専門家は、臨床医学、疫学、ウイルス学、公衆衛生学・公衆衛生行政、動物衛生学など多くの分野から選出することが必要であり、その際、動物衛生部局と連携も重要となる。近年、パンデミックワクチンの開発製造にかかる期間の短縮化が期待できる状況になり、プレパンデミックワクチン備蓄の必要性について審議が継続されている。新たなリスク評価システムには膨大なコストが予想されることから、まず、備蓄の必要性に関する結論次第での議論が必要と考える。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
神垣太郎、神谷元、 砂川富正、中島一敏	動物由来 A 型インフルエンザ ウイルスによるパンデミック 発生に関するリスクアッセ メントの世界における取り組み	日本公衆衛生学 雑誌（投稿中）			