

V. 新型インフルエンザワクチン

1. 開発すべき新型インフルエンザワクチン

- ・開発すべき新型インフルエンザワクチンとしては、HAワクチン（アジュバント添加なし）、HAワクチン（アジュバント添加あり）、全粒子ワクチン（アジュバント添加なし）、全粒子ワクチン（アジュバント添加あり）の4種類が挙げられる。
- ・1997年に香港で流行したH5N1型ウイルスをもとに作成されたワクチンについては、動物実験及び臨床研究が実施され、動物実験では抗体価の上昇が見られたが、ヒトによる臨床研究では十分な抗体価の上昇が得られなかった。このため、新型インフルエンザワクチンの開発に当たっては、アジュバントの添加が必要であると考えられている。
- ・添加するアジュバントとしてはリン酸アルミニウムが想定されている。
- ・アジュバントを添加した場合には、必要な抗原量を通常の数分の1にまで減らすことができる可能性があることから、ワクチン供給量を数倍に増加させることができる可能性がある。
- ・しかしながら、アジュバントを添加した場合、接種部位の局所反応等の副反応が増加すると考えられている。

2. 新型インフルエンザワクチンの開発・治験

- ・新型インフルエンザワクチンの開発に必要な特許または技術としては、以下のものがある。
 - * リバーシ・ジェネティクス遺伝子操作技術（強毒型野生株から、

遺伝子改変による弱毒化ウイルスを作成するための技術)

- * Ver o細胞（リバース・ジェネティクス遺伝子操作技術法にて作成したウイルスを回収するために用いるGMO基準を満たした細胞）
- ・これらの技術等は海外企業により特許が取得されており、現状では、研究目的以外の使用は認められていない(現在、当該企業と交渉中)。
- ・これらの問題に対処しながら、現在、海外で開発された新しいワクチン製造用候補株を使用した研究事業が計画されている。
- ・新型インフルエンザワクチンの開発には、(社)細菌製剤協会によると、製剤開発、非臨床試験、臨床試験を含めて、約5年以上の期間と10億円規模の費用が必要であると推計されている。
- ・WHOから新型インフルエンザワクチン製造用候補株等が配布された後に新型インフルエンザワクチン開発を行うことは、必要な開発期間、製造期間を考慮すると現実的ではない。従って、欧州医薬品庁の取扱いのように、新型インフルエンザウイルスを想定したモックアップワクチンを用いた開発を行い、薬事法に基づく承認審査を行うことが望ましい。
- ・現実に新型インフルエンザが発生した場合は、モックアップワクチンにより承認された製造方法に従い、WHOから配布されるインフルエンザワクチン製造用候補株等を用いて迅速にワクチンを製造し、供給することが望ましい。
- ・新型インフルエンザワクチンを迅速に開発し実用化するためには、国内のワクチン製造業者が共同で開発を行うことも有効と考えられる。国としても、製剤化、非臨床試験、臨床試験に対し、厚生労働科学研究費などを用いて開発支援を行い、薬事法上の承認申請が出されれば可能な限り迅速に処理する必要がある。

3. 新型インフルエンザワクチンの生産

- ・新型インフルエンザが発生した際に、緊急的に製造できるワクチンの量は、平常時のワクチン生産量により決定される。
- ・平常時におけるインフルエンザワクチンの生産量は、一時期、数十万本にまで低下したが、その後の高齢者等へのインフルエンザワクチンの有効性が確認されたこと等を契機として、インフルエンザワクチンは増産され、現在、約2,000万本（1ml 製剤換算）の生産が可能となっている。現在、通常のインフルエンザワクチンは3種類のワクチン株を含むワクチンであるが、新型インフルエンザワクチンは、単味ワクチン（一つの株のみを含むワクチン）であるため、理論的には、この3倍量の生産ができ、さらにアジュバントの添加により数倍にまで生産量を増やすことができる可能性がある。
- ・新型インフルエンザワクチンの生産開始の時期や生産量などについては、WHO等とも十分に連携し、国が判断することが望ましい。
- ・国内でのワクチンの製造が間に合わない、またはできない等、緊急時において、外国でその有効性及び安全性が確保された医薬品の使用以外にそのまん延防止のため適当な方法がない場合には、健康危機管理の観点から、薬事法に基づく承認前の特例許可（平成17年4月からは「特例承認」）を与えることを含め、外国でその有効性及び安全性が確保された医薬品が緊急に医療現場に供給されるよう配慮する。

4. 新型インフルエンザワクチンの接種

- ・新型インフルエンザワクチンの生産には、最短でも半年程度を要し、生産当初には十分量のワクチンが確保できないことから、あらかじめ

めワクチン接種の優先集団を定め、優先順位を考慮しながら、計画的な接種を実施することが求められる。まん延の予防上の緊急性に照らし、C、A、B、Dの順位が考えられる。

表3 ワクチン接種の優先集団

- ・新型インフルエンザワクチンの接種については、予防接種法に基づく臨時の予防接種として取扱うことが必要と考えられる。

5. 副反応モニタリング及び評価

- ・新型インフルエンザワクチン開発、薬事法上の承認がモックアップワクチンを用いて行われた場合及び新型インフルエンザワクチンを多くの人に接種した場合、治験段階では認められなかった副反応が発生する可能性もあるため、自治体及び医療機関等が連携するとともに、接種者に対する啓発等を行うことを通じて、副反応モニタリングの体制を強化する。また、ワクチン接種が優先順位を考慮しながら計画的に接種されることを踏まえ、副反応モニタリング及び副反応の評価を計画的に行うことが望ましい。

VI. 治療薬

1. 新型インフルエンザ発生時に備えた抗インフルエンザウイルス薬の種類等

- ・抗インフルエンザウイルス薬には、ノイラミニダーゼ阻害剤（リン酸オセルタミビル、ザナミビル水和物）とM2イオンチャンネル阻害剤（塩酸アマンタジン）があり、国内の確保量は表1（前出）のとおりである。

表1 抗インフルエンザウイルス薬の国内の確保状況

2. 抗インフルエンザウイルス薬の特徴等

- ・抗インフルエンザウイルス薬のうち、流通量の多いリン酸オセルタミビルと塩酸アマンタジンについて、その特徴を表4にまとめた。

表4 抗インフルエンザウイルス薬の特徴

3. 抗インフルエンザウイルス薬の備蓄

(1) リン酸オセルタミビル

- ・WHOは、副作用と薬剤耐性の観点から、新型インフルエンザ対策としては、入手可能であればノイラミニダーゼ阻害剤を選択するのが望ましいとしている。さらに我が国では表1のとおり、リン酸オセルタミビルが最も多くの量が流通していることから、リン酸オセルタミビルを新型インフルエンザウイルス薬として備蓄する薬剤の第一候補として、以下のとおり整理する。
- ・昨シーズン（2003-2004年）は、約1,420万人分のノイラミニダーゼ阻害剤（リン酸オセルタミビル）が確保された。こ

れは全世界の約半数を占めている。

- ・ 諸外国と比べると、我が国では、通常のインフルエンザの治療として、リン酸オセルタミビルが広く使用されており、既に一般の医療機関への流通が確立している。また、国民に早期受診の重要性が周知されており、リン酸オセルタミビルが有効とされている発症後48時間以内の投与が行われている。
- ・ 新型インフルエンザの患者数は、後述（Ⅶ. 医療供給体制）のとおり、全人口の25%が罹患すると想定した場合には、外来患者数1,686万人（1,320万人～2,450万人）、入院患者数43万人（17万人～53万人）、また死亡者数は10万7千人（6万9千人～16万7千人）と推計される。（表5参照）
- ・ この推計によると、治療が必要な患者数（死亡者数と入院患者数と外来患者数の和）は最大2,500万人程度となることから、我が国においては、政策的に準備すべき抗インフルエンザウイルス薬の量を2,500万人分と推計する。
- ・ そのため、現在、国内の供給体制において確保することが可能な、リン酸オセルタミビルを含め、政府としては、官民併せて2,500万人分を確保することが選択肢として挙げられる。
- ・ 確保の方法については、新型インフルエンザ大規模発生時における地域レベルでの抗インフルエンザウイルス薬の供給・流通を的確に行う観点から、適切な方法で確保するものとする。また、地方自治体及び医療機関においても備蓄を行うことが、地域における感染拡大の防止に有効である。
- ・ 国内で抗インフルエンザウイルス薬として最も多く使用されているリン酸オセルタミビルの備蓄方法としては、製剤買い上げ、バルク買い上げ、流通備蓄などが考えられる。これらの方法を、表6にま

とめた。

表6 リン酸オセルタミビルの備蓄方法

(2) 塩酸アマンタジン

- ・塩酸アマンタジンは、脳梗塞後遺症やパーキンソン症候群の治療薬として年間を通じて使用されていることから、流行の状況により使用量が大きく変動するノイラミニダーゼ阻害剤よりも、流通備蓄をした場合の棚損が生じにくいという特長がある。
- ・塩酸アマンタジンは、腎障害、意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）等の重篤な副作用があり、また、薬剤耐性も生じやすいと言われていることから、投与するには十分な注意が必要である。

4. 抗インフルエンザウイルス薬の供給・流通の確保

- ・新型インフルエンザの流行の規模により、抗インフルエンザウイルス薬の不足が生じる可能性がある事態においては、社会機能の維持に必要な者等、優先的に抗インフルエンザウイルス薬投与が必要な者に対し、確実に抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われるよう、抗インフルエンザウイルス薬の適切な供給・流通の確保を行う。また、国内において新型インフルエンザが広範囲に拡大した状態で抗インフルエンザウイルス薬の不足が想定される場合には、その投与期間の短縮等により、限られた医療資源の有効活用を図ることとする（状況F参照）。

5. 抗インフルエンザウイルス薬の予防投与

- ・抗インフルエンザウイルス薬の予防投与については、WHO専門家

会合報告書においても、「多量の備蓄を必要とする予防投与をするよりも初期治療に使う方が使用効率は高い。」としている。抗インフルエンザウイルス薬の供給が限られている状況においては、ごく少数の医療関係者等に限定して行うべきである。

6. 薬剤耐性ウイルスモニター体制の整備

- ・抗インフルエンザウイルス薬の投与に伴い、薬剤耐性を獲得した新型インフルエンザウイルスが出現する可能性がある。
- ・薬剤耐性ウイルスの出現は、医療機関における治療にも大きな影響を及ぼすことから、通常時からの抗インフルエンザウイルス薬の適正使用が重要であり、また、特にパンデミック時には、薬剤耐性ウイルスを早期察知のため、抗インフルエンザウイルス薬の使用施設等において薬剤耐性ウイルスをモニターする体制を整備する必要がある。

VII. 医療供給体制

1. 医療需要の推計

- ・新型インフルエンザによるパンデミック時には、流行の規模に応じた医療体制を確保していく必要がある。米国疾病管理センター（以下「CDC」という。）モデル（FluAid 2.0 著者Meltzerら、2000年7月）を用い、全人口の25%が罹患するという想定にて試算した結果、外来患者数は、1,686万人（1,320万人～2,450万人）、入院患者数は43万人（17万人～53万人）、また死亡者数は10万7千人（6万9千人～16万7千人）と推計される。（表5参照）

2. 医療需要に対応できる医療供給体制の確保

- ・平成14年の病院報告及び医療施設調査をもとに、CDCモデル（FluSurge1.0 著者Xinzhi Zhangら、2004年3月）を使用し、入院機能を検討した。上記モデルにより、全人口の25%が罹患する、アウトブレイクが8週間続くという仮定の下で、入院患者の発生分布を試算した結果、1日当たりの最大患者数は、10万1千人（流行発生から5週目）となる。この「最大入院患者数」と「感染症病床及び一般病床のみを利用し治療にあたった場合のベット数（約4万3千床）」を比較すると、利用可能なベット数の2.3倍の患者が発生し、約5万8千人分のベットが不足することになる。一方、「これら病床に加え、利用可能な他の病床も利用した場合のベット数（約19万3千床）」と「最大入院患者数」を比較した場合には、利用可能なベット数の52%を使用することで、

入院患者の治療にあたれると試算された。

- ・ 新型インフルエンザ患者の発生当初には、感染症法に基づき入院勧告等のまん延防止措置を講じることとも考えられる。感染症法に基づき指定を受けている感染症指定医療機関の数は前出（Ⅲ．前回の報告書以降の取組 8．医療体制の整備）のとおりである。
- ・ 上記の病床数以上の患者が発生する事態に至った場合には、個室管理から多床室管理への切り替え、一般病床等の積極的活用などを推進する必要がある。
- ・ さらに病床が不足した場合には、不急な入院を避ける、延期できる手術は延ばす等、既存の医療資源の有効活用を図る。それ以上に病床が必要になった場合には、行政において、既存の社会資源の活用を検討する。
- ・ 外来患者の増加も想定されることから、通常の外来患者と窓口を別にした外来の増設、診療時間の延長、休日・夜間外来体制の強化など、可能な限り、外来体制を整備する。

3. 院内感染対策

- ・ 新型インフルエンザの治療に携わる医療従事者や他の患者が感染することのないよう「インフルエンザ施設内感染予防の手引き」等を参考に、各医療機関ごとに院内感染対策の強化を図ることが重要である。

VIII. 検査等

- ・我が国ではインフルエンザ迅速検査キットがインフルエンザの診断の補助として、診療に広く使用されている。これにより、インフルエンザウイルスに感染した者に対する、的確な投薬が可能となっている。現在流通している迅速検査キットでは、A型であるかB型であるかの判定は可能であるが、亜型までの判定は不可能であり、新型インフルエンザの確認のためには、PCR法、LAMP法等による遺伝子増幅検査が必要となる。
- ・遺伝子増幅検査については、全国の地方衛生研究所等において実施体制が整備されており、毎年のインフルエンザの流行時には、流行株の確認等のためウイルス分離やウイルス抗原解析が行われている。新型インフルエンザの発生が疑われる異常な患者の集積が確認された場合には、速やかに亜型の確認を行う必要がある。
- ・今後の課題としては、臨床の現場での迅速な診断を可能とするため、亜型まで判定可能な迅速検査キットの開発等を進めていくことが望まれる。

Ⅸ. 国際的な連携

1. 国際機関との連携の強化

- ・国際感染症サーベイランスネットワークとして、近年、Flu-net（平成9年～）、GOARN（平成12年～）、ProMED（平成10年～正式稼働）が整備され、日本もそのメンバーとして参加している。
- ・新型インフルエンザウイルスの早期検知には、世界各地のサーベイランス情報の共有が必要であり、WHOは約120カ国に約200カ所の国内インフルエンザセンターを設けるとともに、世界4か所にインフルエンザ指定協力センターを設置し各センターを統括している。国立感染症研究所は、豪州メルボルン大学、英国国立医学研究所、米国CDCとともに、インフルエンザ指定協力センターとして国際的役割を担っている。
- ・新型インフルエンザが発生した場合には、疫学、臨床データ及びウイルス材料等の迅速な収集が行われ、WHOに報告されることになる。国立感染症研究所は、インフルエンザ指定協力センターとして、収集された情報等の分析の役割を担うことが期待されている。

2. 国際関係法規改正の動きへの対応

- ・国際保健規則（IHR）は、検疫感染症の拡散の防止を目的とした国際関係法規であり、現在、コレラ、ペスト、黄熱の3疾患を対象としているが、新しい感染症の出現や再興感染症の流行などに対応するため、現在その見直しのための検討がWHOを中心に行われているところである。この世界保健規則の見直しは、世界的な公衆衛

生上の緊急事態となり得る事態に対応するため、各国に情報交換の拠点を置き、迅速に情報共有する体制の構築を目指すものである。

- ・新型インフルエンザについても、この新しい世界保健規則の枠組みのもとで対応していくことになることから、世界保健規則の見直しに併せて、検疫体制も含めた国内の感染症対策の体制整備が必要である。

3. 開発途上国への協力

- ・高病原性鳥インフルエンザが発生の際には、WHOとの連携のもと、発生国へ専門家を派遣するとともに、患者検体等を受け入れ、検査やワクチン株の開発などの協力を行った。このような国際的な協力・支援は、現地の発生状況等を迅速に把握し、国内対策に反映させる上でも有効であり、今後も高病原性鳥インフルエンザや新型インフルエンザが発生した際には、同様の対応が望まれる。
- ・また、発生時ばかりでなく、平常時においても、発展途上国におけるサーベイランス体制の確立等に積極的に協力することが望ましい。これまでも、新型インフルエンザの発生が危惧されている中国において、WHO西太平洋地域事務局（WPRO）が中心となり国立感染症研究所と米国CDCの協力のもと、サーベイランス網の整備・構築のための支援プロジェクトが実施されてきたところである。
- ・新型インフルエンザは、我が国と密接な交流のあるアジア周辺諸国が発生源となる可能性が高いことから、国内対策上も積極的に国際協力に取り組むべきである。

X. 終わりに

XI. 資料

・ 検討委員会の名簿

・ 検討委員会の開催日程と議題

1. 第1回（平成15年10月1日）議題

- 1) 委員の紹介
- 2) 委員長の選出及び委員長代理の指名
- 3) これまでのインフルエンザ対策について（報告）
- 4) 新型インフルエンザについて（プレゼンテーション）
- 5) その他

2. 第2回（平成15年11月26日）議題

- 1) プレゼンテーション
 - ① 新型インフルエンザウイルス出現のメカニズムと対策
 - ② 新型インフルエンザ対策におけるワクチン接種の考え方
 - ③ 高齢者における抗インフルエンザウイルス薬の効果
 - ④ 小児における抗インフルエンザウイルス薬の効果
- 2) その他

3. 第3回（平成16年1月30日）議題

- 1) 国内の鶏（にわとり）からの高病原性鳥インフルエンザの検出について
 - ① 山口県の取り組みについて
 - ② 厚生労働省の取り組みについて
 - ③ その他
- 2) 海外での鳥インフルエンザの発生について
- 3) その他

4. 第4回（平成16年3月23日）議題

- 1) 疫学調査指針について（京都での疫学調査の経験を踏まえ）
- 2) 防疫従事者へのインフルエンザワクチン接種について
- 3) 「インフルエンザパンデミック対策のためのWHO専門家会議」の概要について

- 4) 新型インフルエンザに対する状況別対応について
- 5) その他
5. 第5回（平成16年4月23日）議題
 - 1) 新型インフルエンザに対する状況別対応について
 - 2) 新型インフルエンザ流行時の医療供給体制の確保について
 - 3) インフルエンザA/H5N1の臨床について
 - 4) ノイラミニダーゼ阻害剤を中心とした新型インフルエンザ対策について
 - 5) その他
6. 第6回（平成16年5月28日）議題
 - 1) 新型インフルエンザワクチンについて
 - 2) 新型インフルエンザ対策検討小委員会報告書骨子（案）について
 - 3) その他
7. 第7回（平成16年7月21日）議題
 - 1) 新型インフルエンザ対策検討小委員会報告書（案）について（その1）
 - 2) その他
8. 第8回（平成16年7月30日）議題
 - 1) 新型インフルエンザ対策検討小委員会報告書（案）について（その2）
 - 2) その他

・ 定義

< 報告書案 了 >