

薬の 備えは 万全か？

What's in the medicine cabinet?

ロシュ社の倉庫に山積みされている抗インフルエンザ薬：しかし世界的な流行があれば、これだけでは需要を満たせない。

Nature Vol.435(407-409)/26 May 2005

Alison Abbott

ROCHE

インフルエンザが世界的に流行した際に犠牲者の数を減らせる薬は確かに存在する。とはいえ、各国の備蓄量はあまりにも少なく、また、危機が目前まで迫っている国々での備えが最も遅れているのが現状だ。Alison Abbott が報告する。

抗インフルエンザ薬オセルタミビルを「タミフル」という商品名で販売するための認可を受けた1999年当時、製薬メーカーのロシュ社はタミフルに巨額の収益を期待してはいなかった。インフルエンザは日常的に起こる病気で、医者処方するのはアスピリン、それに熱いレモン水と安静と相場が決まっていた。

ほとんどの国では今でも同じ処方になされ、インフルエンザ薬は、高齢者のような感染しやすい人々のために取り置かれている。

ところが、ここ1年ほどの間に、ロシュ社でのタミフルの生産能力が4倍に増えた。いつ起きても不思議ではないインフルエンザの世界的流行の脅威に備えて、

先進国が薬剤の備蓄を始めたからだ。効果的なワクチンを短期間で製造するのはむずかしく、薬の備えこそが最初の防衛方法なのだ。ロシュ社はタミフルの増産に動いたが、それでも各国の備蓄量は極めて不十分だと専門家は言う。

それどころか、肝心の重要論点に答えられる者がどこにもいない。抗ウイルス

薬は何人の命を救えるのか。インフルエンザの流行拡大をどの程度抑えられるのか。数理モデルの研究者が一部で主張するように、インフルエンザを発生当初の段階で根絶することはできるのか。「不確定要素が数多くある。だからと

いて、それが薬の使用を計画しないことを正当化する理由にはならない」と語るのは、ハーバード大学公衆衛生学部（米国ボストン）で感染症疫学を研究する Marc Lipsitch だ。

各国の防衛体制

インフルエンザは世界的規模での流行が考えられるにもかかわらず、その防衛計画は、これまでのところ各国の国内レベルにとどまっている。主に世界保健機関（WHO）の尽力で、約 50 か国が世界的流行病に対する準備計画を策定した。非常に大ざっぱなものほとんどだが、計画には抗ウイルス薬の備蓄戦略も含まれている。この準備計画を法制化しているのは英国、カナダなど数か国だけで、米国では法制化されていない。

心配なのは、世界的流行を引き起こすようなウイルス株出現の可能性が最も高いアジアで、比較的準備が進んでいるといえる国がほとんどないことである。これまでも WHO は、世界的流行病に対する準備計画を立てるように各国を説得してきたが、富裕国を説得することすら困難を極めた。多くの政権政府は、自らの任期中には使われない可能性もある薬剤の備蓄を予算化することに消極的だった。H5N1 鳥インフルエンザウイルスについて警鐘が鳴らされている今になって、ようやく各国政府が本腰を入れるようになったのが現状である。

現在、4 種類の抗インフルエンザ薬が市販されているが、その中でタミフルが最もすぐれているという点で専門家の見方は一致する。治療 1 クール当たりにかかる価格は 10 ～ 30 米ドル（約 1,050 ～ 3,150 円）だが、各国の備蓄担当者は、交渉によって安めの価格で調達している。ロシュ社は、タミフルの有効成分を粉末にしたものを錠剤より安い価格でも販売している。この粉末は、必要な時に水に溶かして飲むことができる。味はまずいが、同じ効果が得られ、水に溶かした状態で数日間は安定している。

タミフルや、化学的に関連しているザナミビル（グラクソスミスクライン社が「リレンザ」の商品名で発売中）は、ノイラミニダーゼ阻害薬という種類の薬だ。インフルエンザウイルスを除去するのではなく、ウイルスの極めて重要な酵素を阻害することによって感染細胞か



マスクで無知を覆い隠す？

2003 年に SARS（重症急性呼吸器症候群）がアジアの各都市を襲ったとき、ある製品に人々が殺到した。N95 マスクだ。

この茶碗の形をしたマスクは心地よく顔にフィットし、直径が数百ナノメートル以下の小さな粒子をも取り除く。インフルエンザウイルス自体はさらに小さいが、咳やくしゃみの際に大きな飛沫として体外に飛び出す。だが N95 マスクにインフルエンザの予防効果があるかどうかについての公式通知は、控えめに言っても、わかりにくいものだ。

世界保健機関（WHO）は、感染の危険が最も高い人々（医療従事者とインフルエンザ感染者の家族）が N95 マスク（市価で約 1 ドル）を着用するよう勧告している。数多くの国の保健行政担当官庁は、この勧告に従っている。インフルエンザが主に飛沫によって感染を拡大させることから、N95 マスクには何らかの価値があると考えられる、と WHO のインフルエンザ専門家集団のチーフ、Klaus Stöhr は語る。これに対して、米国保健社会福祉省は反対の立場だ。2004 年 8 月に発表された米国のインフルエンザの世界的流行に対する準備計画には、「N95 呼吸マスクは空気感染する結核のような感染症に推奨されるが、インフルエンザには必要がない」と記されている。

インフルエンザウイルスとほぼ同じ大きさで、同じような方法で伝播すると考えられる SARS ウイルスの経験によれば、N95 マスクは完全には信頼できないとされる。カナダの研究者は、9 人の医療従事者が、マスクとその他の推奨感染対策手順⁵をとったにもかかわらず、同じ 1 人の患者から感染し、SARS を発症したことを報告した。

一部の専門家は、1 個数セント程度の単純なポリプロピレン外科手術用マスクではなく、N95 マスクを強調するのは外的れだと懸念している。SARS 発生時の医療従事者に関する研究のリーダーだったクインメアリー病院（香港）の Wing Hong Seto は、一連の感染対策の一環として、ウイルスの伝播防止には安価な外科手術用マスクの方が役立ったと発表している⁶。

もしマスクを再利用したり、慎重な廃棄を怠ったりすると、すべてのマスクが感染の脅威になる、と Seto は警告する。「マスクには飛沫が付着している可能性があり、それが手に移る。マスクは 1 回で使い捨てにするのが望ましい」。貧困国では、安い外科手術用マスクの方が、使い捨てを励行するためにはより実施可能な方法なのかもしれない。

David Cyranoski

らのウイルスの放出量を減らす。薬を飲むのは症状が現れた後で、早ければ早い方が良いが、48時間以内に飲めば、持続する症状を少なくとも1日分は短縮できる^{1,2}。また非流行性のインフルエンザの場合に、重症にならずにすむことが明らかになっている。急性の気管支炎や肺炎による死者数も減る¹。流行性のウイルス株に対しても同じ効果があれば朗報となるだろう。患者が咳をしなくなれば、ウイルスの拡大が抑えられるからだ。

リレンザの場合は、吸入器を使って服用しなければならぬため、タミフルほどは役に立たない。呼吸障害を起こした患者にとって、吸入器は、あまり実用的な方法とはいえないだろう。薬剤耐性の点では、タミフルもリレンザも、これまでのところ問題は少ない。インフルエンザウイルスの突然変異で耐性が生じるケースはまれで、むしろ一般的にはウイルスの力を弱めるようだ³。(ただし、1人のベトナム人患者から採取されたH5N1ウイルスの試料を調べたところ、タミフルの影響を受けにくいことが最近明らかになったため、専門家は現状に満足していない)。また、副作用も弱く、製造から10年経っても、その有効性は低下しない。

これよりも古く、特許がすでに切れたアマンタジンとリマンタジンは、ノイラミニダーゼ阻害薬とは別の種類の薬で、M2というウイルスタンパク質を阻害して、ウイルスが目的の細胞に侵入できないようにする。臨床効果はノイラミニダーゼ阻害薬と同等のようだが、非常に急速に耐性が生じ、精神病的症状などの憂慮すべき副作用が起こる場合がある。このような反応が出るのは稀だが、インフルエンザが世界的に流行してパニック状態に陥った段階では、できるだけ避けたいところだろう。

公平な扱いを受けられるか？

感染症の世界的流行に備えた計画を策定する人々にとって、社会不安の可能性が大きな心配の種であることは確かだ。

そしてタミフルに対する需要が問題を悪化させる可能性がある。この希少で貴重な薬剤を使った治療を誰が受けられて、誰が受けられないのだろうか。「簡単には決められません。全員に行き渡らないことはわかっています」とカナダ公衆衛生局のTheresa Tamは言う。準備の最も進んだ国の一つである英国では、人口の約25%分に行きわたる量のタミフルを発売している。カナダでは、人口の5%強程度に投与できる量を備蓄しているが、米国の現在の備蓄量は、人口の1%をカバーすることもできない。

実際には、インフルエンザの流行の波が過ぎ去るまでの最大2か月間に備蓄量のかなりの部分が医療従事者の予防用に使われ、患者の治療に使う分が減らされる可能性がある。「良い状況とは言えない」とWHOのインフルエンザ専門家集団のチーフ、Klaus Stöhrは語る。カナダでは、医療従事者が自分の身ばかりを守ろうとしているという国民からの反発を警戒して、汎発性インフルエンザ委員会のメンバーに倫理学者を加えた。

WHOの勧告では、抗ウイルス薬を「感染リスクの最も高いグループの人々」と「生活の要職についている者(essential worker)」の早期治療と予防のために使用することが推奨されている。しかし、これらの人々をどうやって定義するのか、その人数と利用可能な薬剤の量をどう見合わせるかはむずかしい。

結局のところ、何を達成したいかが戦略の中身を左右する、とバージニア大学(米国シャーロットビル)で臨床ウイルス学を研究するFred Haydenは言う。ほとんどの国は、死者の数をできるだけ抑えることを目標としているが、経済の維持がそれ以上の優先事項になるかもしれない国もある。そこで「生活の要職についている者」の定義には幅が生じてくる。要職についていないと見なされた者は、保護マスクをつけるぐらいのことしかできないだろう。でも、それでは身の安全は保証されない(コラム「マスクで無知を覆い隠す?」参照)。

しかし準備計画のなかで常に最大の難題となっているのが、内在する生物学的不確実性の問題だ。つまりは、世界的に流行するウイルスはいったいどの程度危険なのかという問題である。「解明されていない点がとても多い。年齢層別にどれだけの人々が感染するのか、症状の重篤度、ウイルスの伝播の速さなど。そのため、治療を受けるべき者の優先順位を決める最良の方法を断言するのがむずかしい」とHaydenは言う。

もちろん、備蓄量が多ければ多いほど治療対象者の選択は楽になるだろう。だからこそWHOは説得に力の限りを尽くし、各国政府がいま治療薬を注文するよう迫っているのだ。いったん世界的流行が始まれば、もう手遅れである。ロシュ社は、インフルエンザの世界的流行が起きても製品の値上げによって暴利をむさぼらないことを約束している。ただし、問題は単に金銭的なものとどまらない。ロシュ社には予備の生産能力がなく、まとまった量のタミフルをつくるには最大で1年かかるとされる。

専門家は、備蓄の奨励に加えて、抗ウイルス薬の供給を増やすための別の方法を模索している。たとえば、非流行性のインフルエンザに対する抗ウイルス薬の広範な処方強く主張している。「こうすることで、赤字の心配をすることなく、製薬メーカーは通常の生産能力を増強できるようになる」とStöhrは言う。全世界で1年間に処方されるタミフルの4分の3が日本で使われており、各国が日本の例にならうべきだ、と彼は主張する。残り4分の1のほとんどは米国で処方されており、他の国々で処方されたタミフルは全体の3%にすぎない。

「インフルエンザが世界的に流行する前に、各国の医師が治療薬の投与をしておくことは非常に良い経験となり、最良の治療法を学べるだろう」とHaydenもこの考えに同調する。患者にとっては、早めに薬を飲むことが重要だと彼は言う。ただし、医師は臨床経験があって初めて、この考え方を受け入れるかもしれ

ないのだ。毎年インフルエンザが流行する時に抗ウイルス薬の投与を増やせば、製薬メーカーに新薬の開発を促すことにもつながるだろう。現在のところ、抗ウイルス薬の開発は製薬業界の優先事項ではない。市場規模が小さすぎるのだ。

実際のところがわからない

タミフルの薬理についての理解を深めるためには、今後も研究を相当に重ねていく必要がある。「我々の知識には埋めるべき空白部分があり、それが埋まれば、インフルエンザの世界的流行を迎えた際に医師が今よりも有効にタミフルを利用できるようになるだろう」と Hayden は言う。たとえば、タミフルは、1歳未満の乳児への処方には認可されていない。このような乳児を対象とした治験には倫理的問題があるからだ。しかし1918年に強力なインフルエンザが流行

した際には、1歳未満の乳児の感染率が並外れて高かったのも事実である。

薬理学の研究者は、現在アジア各地で発見されている H5N1 ウイルスに感染してタミフルによる治療を受けた患者に関する、より多くの生物学的データを求めている。これは投与計画の最適化に役立つと考えられる。研究者は、これまでにタミフルを投与された経験のある、まだ比較的少ない数である患者のデータ収集に対する努力が十分に行われていないと不満を漏らす。動物実験も役に立つと思われるが、これも政府レベルでは優先事項になっていない。

動物モデルは、タミフルを含む複数の薬剤を投与するケースを調べる際に利用できる。薬剤の複合投与は、薬剤耐性の問題を避ける上で役立つ可能性がある。インフルエンザの世界的流行に備えるための計画立案者は、アマンタジンとリマンタジンを予備として備蓄することを考えている。これらの薬剤には欠点もあるが、安価であり、1968年に軽めのインフルエンザが世界的に流行した時にはある程度の予防作用が認められた⁴。今こそ主要な二つのタイプの抗インフルエンザ薬を併用するメリットについて研究を始めるべきだと Hayden は言う。

さらに専門家は、新たな複数の新薬候補について、理想的な薬剤には見えない場合でも真剣に検討すべきだ、と強く主張している。たとえば、ノイラミニダーゼ阻害薬の一種であるペラミビルが、バイクリスト・ファーマスーティカルズ社（米国アラバマ州バーミングガム）によって開発されたが、注射薬としてしか使えないために開発プロジェクトは中止された。それでも体内での半減期が非常に長いので、週に1回か2回の投与で足り、予防用として役に立つ可能性がある。

一方、ほとんどの開発途上国では、治療薬の国家備蓄をしようとすれば、財政破綻を引き起こすことになってしまう。そのため、タミフルを国際的に備蓄して、インフルエンザが世界的に流行する恐れが生じた時に WHO の主導によって利

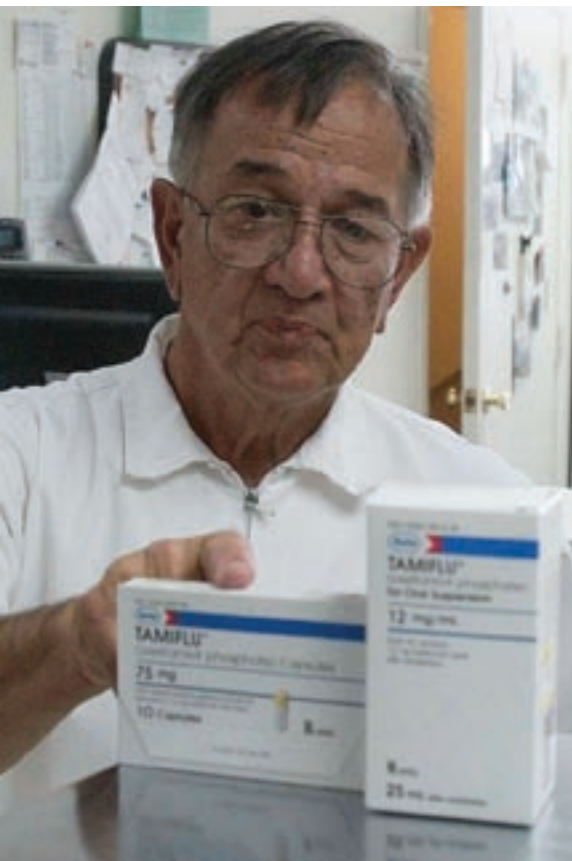
用できるようにする制度を提唱する専門家もいる。エモリー大学（米国ジョージア州アトランタ）で生物統計学を研究する Ira Longini の未発表論文では、約12万人分の治療に使えるタミフルを迅速に活用して患者の治療とその家族の感染予防を実施し、その住居を厳重に隔離すれば、インフルエンザの世界的流行を発生地において食い止めることさえできるとした試算が示されている。

このようにしてインフルエンザの発生を抑え込む考え方は「調べてみる価値がある」と Stöhr は考えている。しかし Longini のモデルは、誤っているかもしれないウイルス伝播率と初期死亡率に関する仮定に基づいたものだ。それに世界的流行を引き起こすインフルエンザウイルスが出現する可能性が最も高いアジアの国々の多くは、インフラが十分に整備されていないため、このような対策を実際に行うのはむずかしいかもしれない。懐疑的な態度を示す政府に対して、計画に投資するよう説得する努力を始める前に、この計画が機能する可能性に対する信頼度をかなり高めなければならない、と Stöhr は言う。

残念ながら、不確実性というものがインフルエンザの世界的流行の本質にあるのは避けられない。そこに最初の防衛ラインを築く方法を編み出そうとする人々が直面する問題は、勝算があるかどうか分からない、あるいは自分が現在のポストにとどまっているうちに事が起きるかどうかわからないようなことに大金を使うことを嫌う政治家の姿勢にある。■

Alison Abbott は *Nature* のヨーロッパ担当シニア記者。

1. Treanor, J. J. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **283**, 1016–1024 (2000).
2. Cooper, N. J. et al. *Br. Med. J.* **326**, 1235–1239 (2003).
3. Zambon, M. & Hayden, F. G. *Antivir. Res.* **49**, 147–156 (2001).
4. Hayden, F. G. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **356**, 1877–1884 (2001).
5. Fowler, R. A. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **290**, 367–373 (2003).
6. Seto, W. H. et al. *Lancet* **361**, 1519–1520 (2003).



苦い薬：政府は、誰にタミフルを手渡すか、苦渋の決断を迫られるだろう。