

第14回 データサイエンス講演会 2021 Feb 26



COVID-19とワクチン開発 ～感染症のデータサイエンス

日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会 監事

イーザイ(株)臨床クオリティ本部 ディレクター

酒井弘憲, Ph.D.

**感染症克服にワクチンは多大な貢献をした
一方で感染症そのものの脅威が認識されづらくなった**

Contents

ワクチンの歴史・種類

ワクチンの開発

感染症の数理モデル

ワクチンの歴史

Edward Jenner

- イギリスの医学者
- 1796年、天然痘ワクチンを開発
- 1798年、発表

- 1958年、WHO世界天然痘根絶計画
- 1980年、天然痘は根

絶



- 天然痘って??
 - 天然痘ウイルスによる感染症
 - 非常に強い感染力
 - 致死率は諸説あるが40%前後
 - 時に国や民族が滅ぶ遠因となることあり
 - 世界中で不治、悪魔の病気と恐れられていた

ワクチンで防げる病気

Vaccine Preventable Disease : VPD

VPDの事例

- 風疹
- 麻疹
- おたふくかぜ
- 水痘
- B型肝炎
- インフルエンザ
- ヒトパピローマウイルス
- A型肝炎
- ジフテリア
- 破傷風
- 百日咳
- ポリオ
- ロタウイルス
- 日本脳炎

**海外では当たり前前のワクチンが接種できて
いない日本**

日本と欧米のワクチン定期接種比較

	日	米	英	仏	独
B型肝炎	定期 (2016~)	定期	任意	定期	定期
Hib感染症	定期 (2013~)	定期	定期	定期	定期
小児用肺炎球菌感染症	定期 (2013~)	定期	定期	定期	定期
ジフテリア	定期	定期	定期	定期	定期
百日咳	定期	定期	定期	定期	定期
破傷風	定期	定期	定期	定期	定期
結核	定期	未導入	定期	定期	任意
ポリオ	定期	定期	定期	定期	定期
麻疹	定期	定期	定期	定期	定期
風疹	定期	定期	定期	定期	定期
おたふくかぜ	任意	定期	定期	定期	定期
水痘	任意	定期	任意	任意	定期
HPV	定期 (2013~) 現在積極的な接種 勧奨していない	定期	定期	定期	定期

自分の身を守るワクチン ～B型肝炎ウイルス（HBV）を通して

- 1992年**WHO**は世界中の子供たちに生まれたらすぐにHBVワクチンを国の定期接種として接種するように指示
- B型肝炎ワクチンは世界中で行われている
- 日本：2016年10月からHBVの定期接種化
～状況は改善しつつある
しかし、それ以前の世代は接種していないためこの先も感染リスクにさらされる

保育園におけるHBV集団発生

- 平成14年4月17日 佐賀市内の保育園で園児、職員24名が園内で感染の疑い
- 感染経路は直接に患者の血液、粘液、分泌液に接触する行為（母子感染、性行為、医療行為等）と考えられていたが、この事例では、日常生活の中でも感染が起こりうることを確認し、その感染様式には出血および滲出液を伴う皮膚疾患が関与している可能性（ひっかき、噛みつきなどの園児の濃厚接触なども含め）が示唆された。

医療従事者の感染例

- 1987年7月26日 三重大学医学部
劇症肝炎により小児科医師2名死亡， 看護師1名重体
感染経路は不明だが、小児病棟の入院患児に他のHBV感染者の30倍のウイルス量の患児がいた。

一般に**院内の針刺し事故**が多い割に、医療従事者にHBVワクチン接種者が少ないことも問題視された

- **針刺し感染の不吉な数字** 3
HBV 30 %
HCV 3 %
HIV 0.3 %

ワクチンの限界

- **ワクチンを打っても数%の人は抗体ができない**
- **ワクチンを接種できないひと**
⇒ **接種液中の成分に対してアレルギーのあるひとなど**
- **ワクチンとは別に感染症が問題となりやすいひと**
⇒ **高齢者, 基礎疾患のあるひと**
⇒ **免疫疾患 / 免疫抑制剤の服用者**

集団免疫 herd immunity

- これらのワクチン弱者を救う方法
- ワクチン接種などによって集団の免疫を高めることで、感染症の流行そのものを減らす
 - 肺炎球菌ワクチン
 - Hibワクチン
 - 麻疹, 風疹, 水痘ワクチンなど
- 自分自身を守ると同時に間接的にコミュニティで免疫のない人々を守る
⇒ Cocoon Strategy (コクーン戦略)



Cocoon : 蚕の繭

感染症による集団免疫率

感染症	集団免疫率(%)
麻疹	90~95
おたふくかぜ	85~90
風疹	80~85
水痘	90
インフルエンザ	50~67

感染率の高い感染症はワクチン接種率が低下すると容易に流行する

- 麻疹ワクチン接種率の低下した米国では麻疹がアウトブレイク
- 感染を拡大させないためには**高い予防接種率が必要**となる
- 病院には免疫の低下した易感染者が集まるため集団の**免疫が必要**
 - ⇒発症した医療従事者は患者にとっては大きな脅威となりかねない
 - ⇒職員間で流行すれば病院機能の低下

ワクチンの効果について

感染予防

接種した人が感染しない

- 感染予防効果は実証しにくく、臨床試験で確認することは稀。
- 発症しない感染者が多数存在する新型コロナでは、実証はほぼ不可能と考えられる。

実証が難しい

発症予防

発症者が減少

- 接種者と非接種者を比較する臨床試験等で、両群の発症者の数を比較することで、効果を測定できる。

臨床試験（治験）等で評価を行うことができる

重症化予防

重症患者が減少
(死亡・入院等)

- 接種者と非接種者を比較する臨床試験等で、両群の重症者の数を比較することで、効果を測定できる。

集団免疫効果

接種していない人にも波及する予防効果

大規模な接種後まで
分からない

- 集団免疫効果は、「接種した人が増えると、接種していない人でも発症者が減少する」ことで実証される。
- 集団免疫効果がみられるのは、
 - ・ワクチン自体に感染/発症予防効果がある。
 - ・接種率が（基本再生産数に応じた閾値より）高い
 - ・ヒトーヒト感染する感染症である。等の条件が満たされたとき
- 実際に接種者が増えた後、集団免疫効果が判明すれば、ワクチンにより感染させない効果があったことが明らかになる。

例：インフルエンザワクチンでは、一定の発症予防効果（研究により20から60%）や、重症化を予防する効果が示されているが、集団免疫効果はこれまで実証されていない。

感染症対策は“国防”

- 一般国民の関心・意識が低すぎる

- ✓少数の人が高度な知識を持っているよりも、大多数の人が基本的な知識を持っているほうが重要

- 実戦闘でゲリラ戦をやっているのと同じ

- 米国CDCはもともと軍の組織

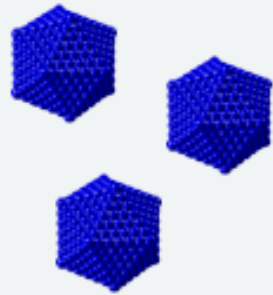
- (陸軍マラリア対策センターが起源, 現在は保健省の管轄下)

- 戦闘地域での感染・死亡は軍の士気に直接影響
 - 国防上、防疫は非常に高い優先度

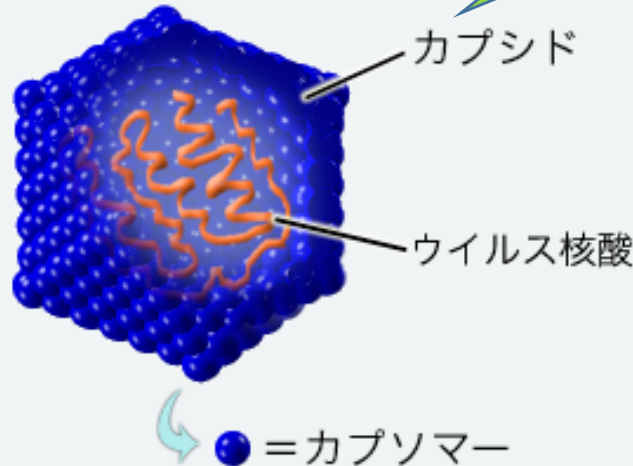
ウイルスの構造

タンパク質の殻

エンベロープを持たないウイルス

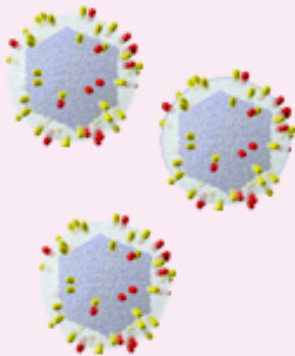


10 ~ 100nm

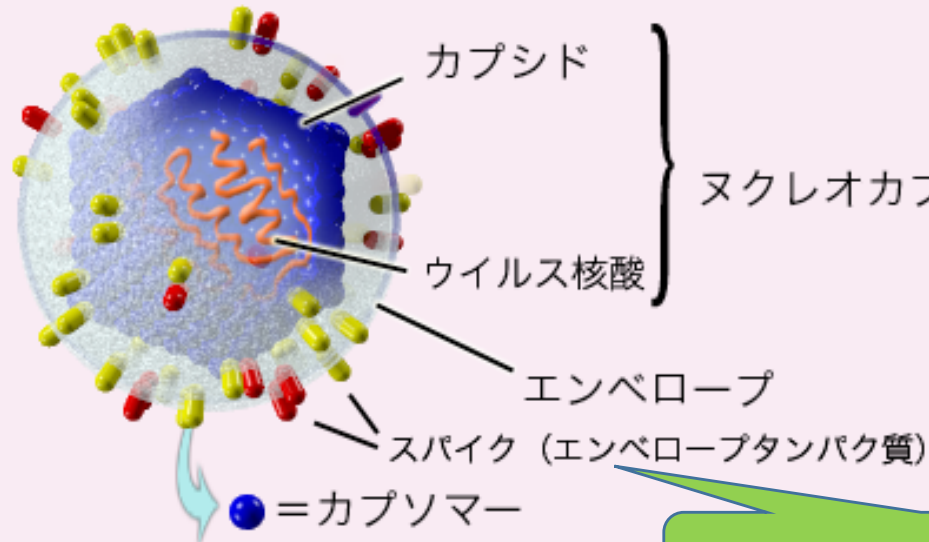


ヌクレオカプシド = ビリオン

エンベロープを持つウイルス



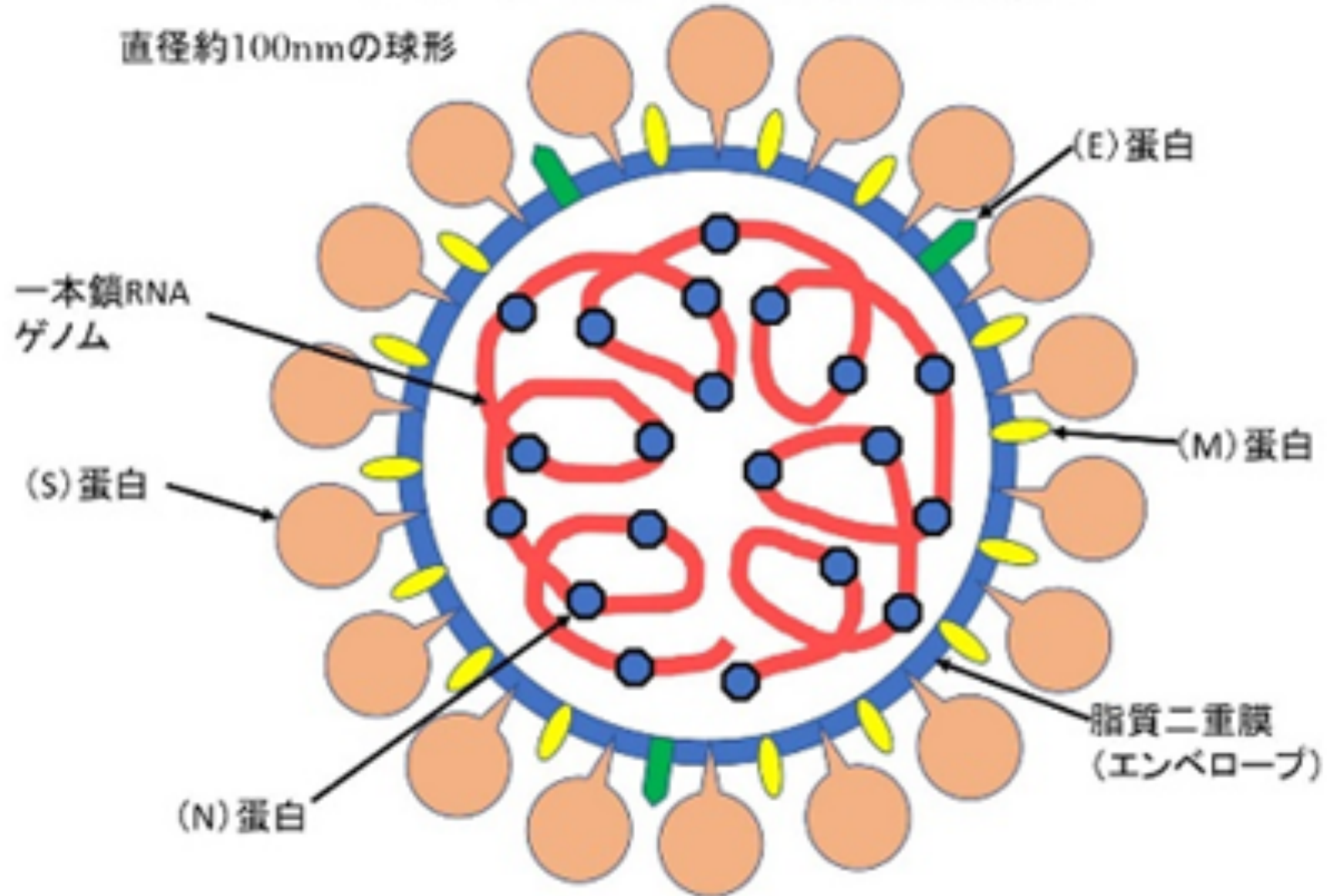
10 ~ 100nm



ヌクレオカプシド }
エンベロープ }
スパイク }
} ビリオン

脂質-タンパク質の殻

コロナウイルスの基本的な構造



SARS-COV-2はエンベロープウイルスなのでアルコールや界面活性剤で脂質二重膜であるエンベロープを破壊し、不活性化できる

ワクチンの種類

1.弱毒化ワクチン

弱毒化ワクチンとは、いわゆる「生ワクチン」とよばれるもので、**生きたウイルスそのものを使う方法**。

ウイルスをそのまま投与する以上、病気が発症する可能性がある。そのため、**培養を繰り返して毒性の弱くなったウイルスがワクチンとして使用されている**。ただし、いくら毒性の弱いものを選別したとしても副反応として症状が出てしまう場合はある。**弱毒化ワクチンは効果が持続しやすい傾向**があり、中には生涯で1～2回接種するだけで十分な予防効果が期待できるものもある。

新型コロナウイルスのワクチンとして開発する上での課題は、ウイルスの培養技術の難しさ。ウイルスを培養する手法が十分高度に確立されていなければ、弱毒化したウイルスの選別を行えない。また、**新型コロナウイルスは、BSL-3（Bio Safety Level-3（旧称：P3）：病原体の管理レベルのうち、上から2番目に厳しいレベル）の施設で扱わなければならない**、ウイルスを扱える施設が限られるため、どこでも開発できるわけではない。新型コロナウイルスは無症状から重症まで症状の幅が広く、弱毒化したウイルスの選別が難しい。

実用化事例：麻疹，風疹，BCGなど

東大医科研 河岡義裕教授

2.不活化ワクチン

不活化ワクチンは、**薬剤処理をして、感染・発症する能力を失わせたウイルスを投与方法。**

ウイルスに**感染性が無くても**、ウイルス自体を投与することで免疫システムにウイルスの構造を記憶させることができる。

弱毒化ワクチンに比べ副反応が少ないと考えられている一方、**免疫が維持される期間は比較的短く**、期間を空けて複数回接種しなければならない場合もある。

ウイルスそのものを使うため、**弱毒化ワクチンと同様に限られた施設でないと扱えない**点が開発の課題。

実用化事例：インフルエンザ、日本脳炎、ポリオなど

3. 組換えタンパク質ワクチン

組換えタンパク質ワクチンは、ウイルスの構造の一部（タンパク質）を培養細胞や酵母を使って生産し、そのタンパク質を注入する方法。弱毒化・不活化ワクチンと比べて、ウイルスそのものを投与しない分、副反応が起こりにくい。

課題は、投与したときに免疫がうまく機能するタンパク質を見つけることができるかという点とワクチンの効果を高める「アジュバント」（水酸化アルミニウムなどが頻用されている）が必要になることがあるという点。

投与するタンパク質の種類によっては、免疫システムがうまくはたらかない場合も考えられる。

実用化事例：B型肝炎，百日咳，破傷風など
COVIDで開発中：塩野義（日本），サノフィ（フランス）など

4. ウイルス様粒子ワクチン

ウイルス様粒子ワクチンは、酵母などにウイルスの「殻」となるタンパク質だけを作らせ、遺伝子をもたない“ウイルス”を投与する手法。作り方や特徴は、組換えタンパク質ワクチンに近い。

**実用化事例：HPVワクチン（子宮頸がんワクチン）
など**

これら4種類の手法は、以前から存在する感染症に対するワクチン開発で実績がある。

一方、新型コロナウイルスに対するワクチン開発では、新たな潮流も生まれている。

⇒ 遺伝子を利用した手法

人工的に合成した新型コロナウイルスの遺伝子を身体に直接注射すれば、ヒトの体内で新型コロナウイルスがもっているタンパク質を作ることができる。作られたタンパク質が免疫システムに記憶されることで、免疫を獲得できるという仕組み。

この手法は、遺伝子工学が発展したことで開発が進められている新しいアプローチで、「遺伝子ワクチン」や「次世代型ワクチン」とよばれる。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の全遺伝子は流行初期の2020年1月の段階ですでに判明。
（29,903塩基）

遺伝子を担うDNAやRNAは、研究者にとって合成や複製が容易であるため、開発スピードが早く、安価に製造できるというメリットがある。

一方で、これまでの感染症の治験で成功した前例がなく、そもそも本当にヒトで免疫を獲得できるのか、効果が不透明なところもあった。

RNA製剤の安全性についての危惧も聞かれるが、感染症ではないが、2018年に世界初のRNA製剤オンパットロ[®]がトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー治療薬としてFDA承認されている。（日本では2019年承認）

遺伝子ワクチンは、現時点で次の3種類に分かれている。

5. ウイルスベクターワクチン

ウイルスベクターワクチンは、無害なウイルス（アデノウイルスやセンダイウイルス）を新型コロナウイルスの遺伝子を運ぶ「ベクター」として利用する手法。ウイルスとともに体内に運ばれた遺伝子から新型コロナウイルスのタンパク質が作られ、免疫が獲得されることになる。

実際のウイルス感染に近い状態を再現するので、効果は高いと期待されている。ただし、運び屋であるベクターウイルス自体が免疫によって排除される懸念がある。

COVIDで開発中：IDファーマ（日本）、アストラゼネカ社（英国）、ヤンセンファーマ社（ベルギー）、ガマレヤ疫学・微生物学研究所（ロシア）など

6.DNAワクチン

DNAワクチンは、**新型コロナウイルスの遺伝子を含むDNAを直接投与し、体内で新型コロナウイルスのタンパク質を作らせることで免疫システムを活性化させる手法。**

DNAを合成すること自体は比較的簡単なので、開発スピードやコスト面で非常に優れている。その反面、**ヒトの体内で適量なタンパク質を作れるか、また体内にDNAが残存する影響が不安視されている。**

**COVIDで開発中：アンジェス社（日本）、ザイダスカ
ディラ社（インド）など**

7.RNAワクチン

DNAからタンパク質が作られるときに、一度RNAを介する（DNA→RNA→タンパク質）ため、はじめから新型コロナウイルスのタンパク質を作る過程で作られる「mRNA」を投与することで、DNAワクチンと同じような効果が得られると考えられている。

ただし、mRNAは非常に壊れやすく、ワクチンとして注入するときには脂質などでコーティングする必要があるなど、技術開発が求められる。また、保管時にはマイナス80度で管理する必要(マイナス20～30度でも大丈夫との報告もある)があり、輸送も含めたインフラ整備の問題も残る。

COVIDで開発中の企業：第一三共（日本）、ファイザー社（米国）、モデルナ社（米国）など

ワクチン開発は急務とはいえ、有効性だけでなく、**安全性も厳しくチェックする必要がある。**

あらゆるワクチンには、ある程度の副反応が予想される。新型コロナウイルス用ワクチンの開発でとりわけ懸念されているのが「**VDE**」 (**Vaccine induced Disease Enhancement**) とよばれる現象。

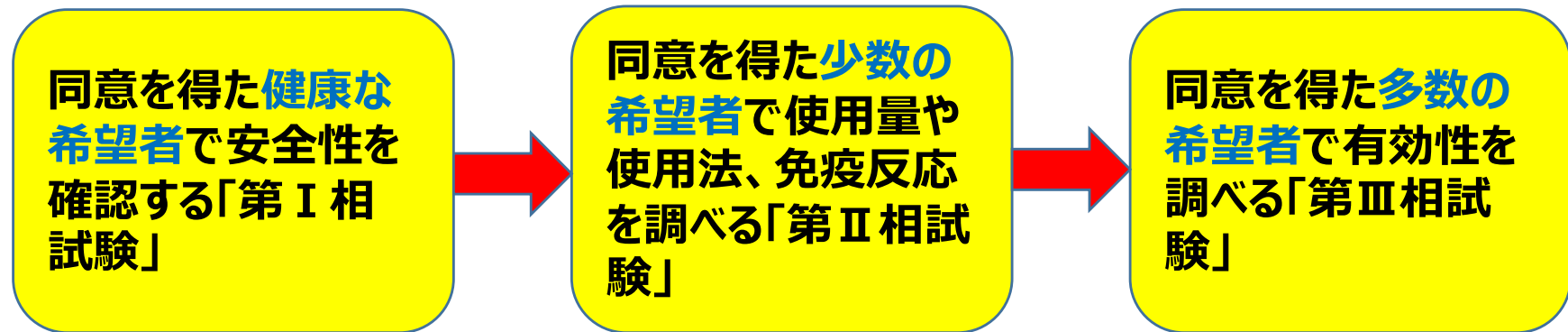
VDEとは、ワクチンを接種した後、実際のウイルスに感染したときに好酸球が集まり過ぎてかえって症状が悪化してしまう現象。

COVID-19に似た感染症である**SARS** (重症急性呼吸器症候群) のワクチンを開発する過程の動物実験でVDEが確認された事例があるため、今回のワクチン開発でも懸念事項として上がっている。

VDEが起きる詳細な仕組みはよく分かっていないものの、ワクチンの作用を調節するアジュバントを加えるなどして、各社VDEを抑えようと工夫している。

- ワクチン開発には多額の資金と期間がかかるうえに、多数の人々に接種を行う関係上、巨大な生産力も必要となるため、資本力に優れた大企業が開発・供給を主導する傾向にあり、寡占化が進んでいる。
- 2019年にはグラクソ・スミスクライン、メルク、ファイザー、サノフィの4大企業でワクチン市場の79%のシェアを占めている。
これにノバルティスを加えた5社は5大ワクチンメーカーと呼ばれる。
- ワクチン市場は巨大であり、2018年で、すでに3兆9,500億円の市場規模を持っており、その上さらに今回のCOVID-19などの影響もあり、急速な市場拡大が見込まれている。

一般的なワクチンの開発過程



新型コロナウイルス感染症のワクチンの臨床試験では第Ⅰ相試験・第Ⅱ相試験で少数の希望者に投与を行い、主に抗体ができるかどうかや副反応について調べられている。第Ⅲ相試験では、ワクチンを投与した群と投与していない群との間で、その後、新型コロナウイルス感染症を発症する人の割合に差があるかどうかの検証が行われる。

事例 1) ソークワクチンの開発

小児麻痺

ソークワクチンの臨床試験は、**歴史上最大規模の臨床試験**とされている。(1954~1955)

試験当初、ヴァージニア州の小学校の児童4,000人を対象として開始され、最終的には全米44州、**延べ1,830万人**に及ぶ児童が参加するという広大な規模で行われた。

- **中核となる試験はプラセボデザインと観察デザインに分かれ、**
プラセボデザインでは、**二重盲検法**を採用し、**治験終了**
までに、**43万2,217人**に対して**最低1回接種**で、**20万**
9,229人の児童には**プラセボ**が、**23万1,902人**の児童
には**ワクチン**が接種された。
観察デザインでは、**95万7,075人**の児童に**ワクチン**が接
種された。
比較対照のため、**120万人**の児童のグループには**予防接**
種を受けさせないよう管理し、**ポリオウイルス**への**感染状**
態が観察された。
- **試験結果が、1955年4月12日に公表され、ソークワク**
チンは、**PV1 (ポリオウイルス1型)**には**60~70%**の効
果があり、**PV2 (2型)**と**PV3 (3型)**に対しては**90%**
を超える効果を示し、**延髄ポリオ**の進行には**94%**という
驚くべき結果が示された。

事例 2) COVID-19ワクチンの開発

2020年11月9日

ファイザーとビオンテック（独）は、さまざまな属性を持つ4万3,000人を超す参加者を対象としたランダム化比較試験のはじめでの中間解析結果を発表。両社が開発中のワクチン（RNA）は、臨床試験で90%を上回る有効性が示された。

この数値は、平均的なインフルエンザ・ワクチンより高く、新型コロナウイルス感染症のワクチンを有効と認める基準としてWHOが示した50%を大きく上回っている。

- その後の発表で被験者は4万4,000名となり、ワクチンを接種したグループの中で発症した人の数は8名、プラセボを接種したグループの中で発症した人の数は162名であった。

- ワクチンの有効性

前者（ワクチンを接種したグループの中で発症した人の数）を後者（プラセボを接種したグループの中で発症した人の数）で割り（ $8/162=0.049$ ）、その数値を1から引くことでワクチンの有効性を導き出せる。

- つまり、 $1-0.049=0.951$ でワクチンの有効性は95.1%と計算される。

- **ファイザーとビオンテックが報道発表を行った2日後の11月11日、ロシアの国立ガマレヤ疫学・微生物学研究所（モスクワ）は、開発を進めていた「スプートニクV」ワクチン（ウイルスベクター）が4万人を対象にした臨床試験により、92%の有効性を示したことを発表した。**
- **その5日後の11月16日には、米国のモデルナが、3万人以上を対象にした臨床試験により、自社のワクチン（RNA）が94.5%の有効性を示したと発表した。**

米国におけるファイザーワクチンの実臨床での接種状況：CDC発表

初回投与実施 2020年12/14～12/23

189万3360人

男性

64万8,327人

女性

117万7,527人

性別不明

6万7,506人

4,393例にAE発現 (0.23%)

うち重度のアレルギー反応175例

このうち21例がアナフィラキシー (17例はアレルギー既往, 7例はアナフィラキシー既往あり)

アナフィラキシー発症時間は中央値で接種後13分 (71%が15分以内に発症)

情報入手可能な20名はすべてアドレナリン投与などにより回復

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>

コナチイ添付文書の記載

表2 主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	1	4093	3186 (77.8)	28 (0.7)	4090	488 (11.9)	2 (0.0)
	2	3758	2730 (72.6)	33 (0.9)	3749	372 (9.9)	0 (-)
疲労	1	4093	1700 (41.5)	35 (0.9)	4090	1172 (28.7)	14 (0.3)
	2	3758	2086 (55.5)	143 (3.8)	3749	756 (20.2)	16 (0.4)
頭痛	1	4093	1413 (34.5)	25 (0.6)	4090	1100 (26.9)	22 (0.5)
	2	3758	1732 (46.1)	76 (2.0)	3749	735 (19.6)	19 (0.5)
筋肉痛	1	4093	738 (18.0)	14 (0.3)	4090	398 (9.7)	5 (0.1)
	2	3758	1260 (33.5)	63 (1.7)	3749	260 (6.9)	4 (0.1)
悪寒	1	4093	434 (10.6)	9 (0.2)	4090	203 (5.0)	3 (0.1)
	2	3758	1114 (29.6)	62 (1.6)	3749	125 (3.3)	0 (-)
関節痛	1	4093	406 (9.9)	7 (0.2)	4090	247 (6.0)	1 (0.0)
	2	3758	772 (20.5)	27 (0.7)	3749	170 (4.5)	5 (0.1)
発熱 ^{c)}	1	4093	111 (2.7)	8 (0.2)	4090	27 (0.7)	7 (0.2)
	2	3758	512 (13.6)	32 (0.9)	3749	14 (0.4)	3 (0.1)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象

c) 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

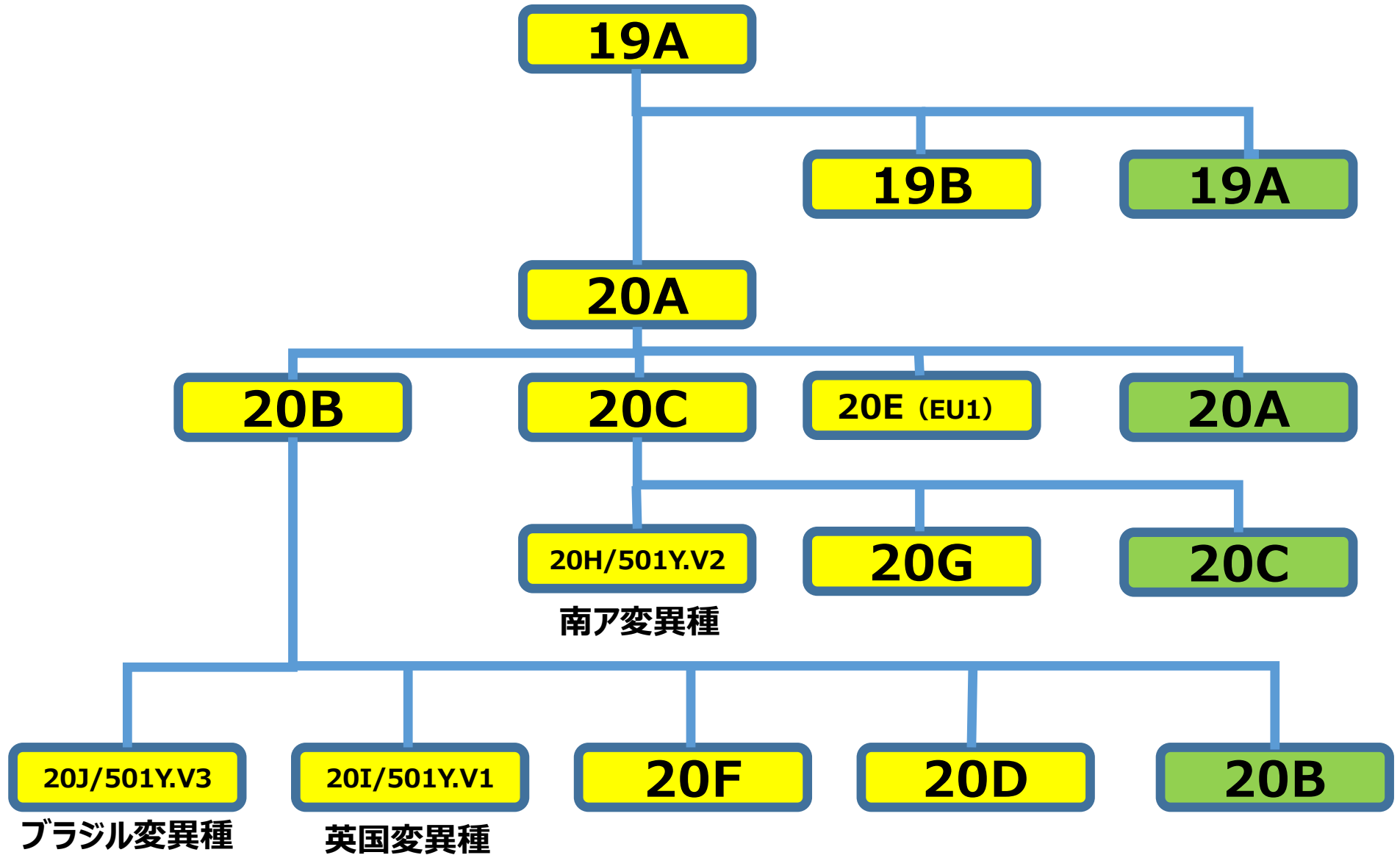
- モデルナの報道発表から1週間後の11月23日、英国のアストラゼネカ（AZ）は、1万1,000人以上の参加者を対象にした臨床試験の中間解析結果をLancetで公表。
⇒オックスフォード大学と共同開発中のワクチン（ウイルスベクター）に70%の有効性が確認された。
- ほかのワクチン候補より低い数値だが、この臨床試験では、ワクチンの接種量を2通り試しており、接種量を半分に留めたグループ（2,741人）では、ワクチンの有効性は90%だった。
- AZは、この臨床試験全体で131人がCOVID-19を発症したと発表した。同社はその時点で内訳を明らかにしていなかったが、のちの発表によれば、接種量半分のグループの有効性が90%という結果は、33人の発症者に基づく数値であった（ワクチン接種群が3人、プラセボ接種群が30人）。

- このデータは、AZ社のワクチンが有効だと判断するには十分だが、接種量半分のほうがより有効性が高いと結論づけるには不十分。
ワクチン接種群の中で、接種量の異なる2つのグループを緻密に比較するには、発症者数の絶対数が少なすぎる。
- さらに接種量の違いは、実験に関わったCROのミスによるものであった。AZ社はのちに、英国で実施された試験とブラジルで実施された試験におけるデザインに違いがあったことを認めた。



参考

現時点でのSARS-COV-2の変異株12種



COVID-19ワクチンの種類・特徴と開発企業

種類		メリット	デメリット	開発企業
ウイルスベクター	別のウイルスにCOVID-19の遺伝子を搭載して投与	<ul style="list-style-type: none"> ・素早く設計，製造できる ・既存の生産設備，物流システムを活用できる ・一部の感染症で使用実績がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・複数回投与が難しい（定期接種に向かない） ・安全性への懸念 	IDファーマ アストラゼネカ ヤンセンファーマ ガマレヤ疫学・微生物研究所
RNAワクチン	COVID-19のタンパク質を発現するmRNAを投与	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルスを使わないので安全 ・素早く設計，製造できる ・何度も投与できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・人での使用実績がない ・低温での輸送，保管設備が必要 ・製造コストが高い 	第一三共 ファイザー モデルナ
DNAワクチン	COVID-19のタンパク質を発現するプラスミドDNAを投与	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルスを使わないので安全 ・素早く設計，製造できる ・何度も投与できる ・家畜で使用経験がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・人での使用実績がない ・副作用の予測が困難 ・効果が弱く，免疫増強剤（アジュバント）が必要 ・専用の投与デバイスの開発が必要 	アンジェス ザイダスカディア
組み換えタンパク質／ウイルス様粒子ワクチン	植物や動物細胞で作ったウイルスのタンパク質の一部を投与	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルスを使わないので安全 ・人での使用経験がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・タンパク質の生成過程が複雑で高い技術力が必要 ・効果が弱く，免疫増強剤（アジュバント）が必要 	塩野義 サノフィ ノヴァヴァックス スパイバイオテック（ウイルス様粒子）
不活化ワクチン	ウイルスを熱や化学物質で不活化して投与	<ul style="list-style-type: none"> ・人での使用実績があり，安全性が高い ・既存の生産設備，物流システムを活用できる ・安価 	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス培養が必要で量産に時間 ・効果が弱く，免疫増強剤（アジュバント）が必要 ・安全性への懸念 	KMバイオロジクス シノバック シノファーム
弱毒化ワクチン	ウイルスの病原性を人工的に弱めて投与	<ul style="list-style-type: none"> ・様々なワクチンに対して使用実績がある ・既存の生産設備，物流システムを活用できる ・非常に強い予防効果が期待できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・病原性のあるウイルスを使うので安全性への懸念 ・不活化の手法など開発に時間がかかる 	コーダジェニックス

○医療経済的な推計結果は、各種の前提等によって大きく変動するものであり、複数ある評価指標の一つとして理解されるべきものであることに留意が必要

厚生労働科学研究「Hib(インフルエンザ菌b型)ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」(池田俊也研究班)を基に作成

費用比較分析…ワクチン接種に伴う費用と、ワクチン接種で疾病が減ることに伴う医療費削減推計額(※2)等と比較。小児に接種するワクチンは、家族の生産性損失の費用も考慮。
費用効果分析…ワクチン接種による健康への影響を、QALY(質調整生存年:生活の質(QOL)で重み付けした生存年)に換算して推計し、1QALY(健康な寿命を1年延伸させる効果)を得るために必要なワクチン接種費用等が500万円を基準に良好かで評価。

疾病・ワクチン ※ 仮定した接種率、接種回数など	①追加の接種費用 (参考)接種率100%の場合)	②回避される社会生産性損失など(※1) (うち、医療費削減分)(※2)	③費用対効果推計 ①と②の費用比較	その他 (対象人口100万人当たりの疾病罹患数の減少)
ヒブワクチン ※接種率94%、4回接種と仮定	350億 (約400億)	120億 (※3) (200億)	240億円 費用超過 (1QALY獲得あたり1,100万円を要し、費用対効果は良好でない)	菌血症及び入院患者数 4千人減少/100万人
小児用肺炎球菌ワクチン ※接種率94%、4回接種と仮定	450億 (約500億)	480億 (260億)	30億円 費用低減	髄膜炎・中耳炎等 1千人減少/100万人
成人用肺炎球菌ワクチン ※接種率100%、1回接種、65歳のみと仮定	140億 (約500億(※4))	— (※5) (5,260億)	5,120億円 費用低減	ワクチンは5年間有効と仮定 (31万人減少/100万人)
HPV(子宮頸がん予防)ワクチン ※接種率85%、3回接種、13歳女子と仮定	230億 (約300億)	— (※6) (190億)	45億円 費用超過 (1QALY獲得あたり201万円を要し、費用対効果は良好である)	ワクチンは生涯有効と仮定 (子宮頸がん) 5千人減少/100万人
水痘ワクチン ※接種率94%(1歳)、92%(5歳)、2回接種と仮定	150億 (約200億)	510億 (110億)	360億円 費用低減	現在の任意の予防接種費用を24億と設定 (81万人減少/100万人)
おたふくかぜワクチン ※接種率94%(1歳)、92%(5歳)、2回接種と仮定	120億 (約200億)	410億 (90億)	290億円 費用低減	現在の任意の予防接種費用を23億と設定 (63万人減少/100万人)
B型肝炎ワクチン ※接種率94%、3回接種と仮定	190億 (約200億)	— (※6) (30億)	160億円 費用超過 (1QALY獲得あたり1,830万円を要し、費用対効果は良好でない)	現在の予防接種費用を11億と設定 (肝硬変:75人減少/100万人 肝がん:60人減少/100万人)

※1: 家族等の付き添い、看護等による1年間の生産性機会の損失の回避分等を推計。本人分は含まれていない。

※2: 医療費削減分の推計は、あくまでも、当該ワクチンによって予防できる疾病分に係る医療費への影響のみを推計しており、新たな追加需要などの分は考慮していない。

※3: 削減される医療費が、削減される医療費と回避される生産性損失の合計を超えているが、これは、回避される罹患に伴う看護の生産性損失に比べ、予防接種への保護者の付添等に伴い発生する生産性損失が大きくなったためである。

※4: 65~95歳に5歳毎に接種(626万人)する場合の額

※5: 接種対象者が高齢であることから生産性損失の推計は困難

※6: 関連疾患の経過が複雑であることから推計は困難

感染症のデータサイエンス

数理疫学の起源は18世紀のダニエル・ベルヌーイ（微積分，大数の法則の大数学者ヤコブ・ベルヌーイの甥）による天然痘死亡率の寿命への影響に関する研究に遡る

数理モデルによる流行現象の解明と制御方策の研究は，学問的だけでなく，社会的意義も大きい。欧米では研究が進んでいるが，日本では遅れている。

（東大・稲葉寿教授など）

今回のCOVID-19により，8割おじさん西浦教授がクローズアップされ，ようやくこの分野が広く認識されるに至った。



感染症の流行と社会リスク

- **スペイン風邪（1918年）では4,000万人以上の死者**
- **2007年のHIV感染者は3,320万人，新規感染者250万人，AIDS発症死亡は210万人**
- **マラリアの患者数は全世界で3億～5億人，150万～270万人の死者（90%はアフリカ熱帯地方に偏在）**
- **新興感染症（COVID-19, SARS, MARS, 高病原性鳥インフルエンザなど），再興感染症（結核, 性的感染症, 薬剤耐性の進化など）によって感染症撲滅の楽観論（1980年代の天然痘撲滅の実績）は消滅.**
- **人口増加，都市集中，環境変化により感染症流行のリスクは増大**

感染症数理疫学的基本的問題

- **侵入条件**

- 感受性集団に感染者が発生した場合に流行が始まるか否か

- **最終規模**

- 初期人口のどのくらいの割合が罹患するか

- **常在性条件**

- 感受性人口の補充がある場合、流行が定着するか否か

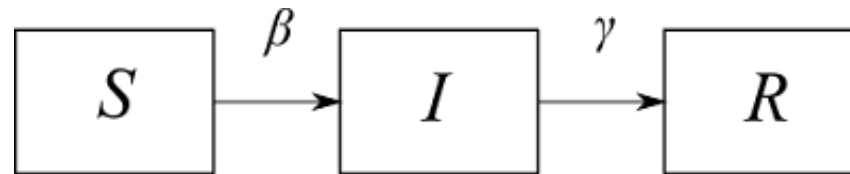
- **根絶条件**

- ワクチン、隔離、接触制限などの施策によって根絶するにはどうすればよいか

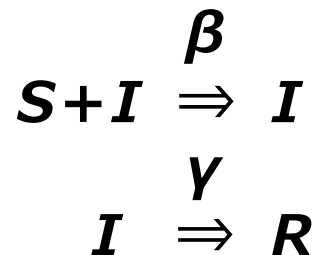
SIRモデル

(Kermack-McKendrickモデル (1927)の単純形)

SIRとは、集団を**S** (Susceptible : 非感染者) , **I** (Infectious : 感染者) , **R** (Recovered/Removed : 回復/死亡者) にわけて、その間の推移をモデル化したもの。



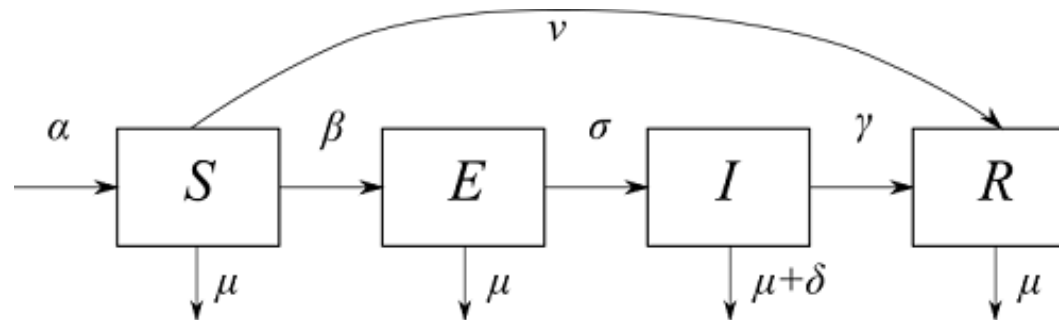
式で表すと



となる。感染者**I**が非感染者**S**と接触すると、速度定数 β (感染率) で**I**が増加し、**I**は速度定数 γ (回復率) で回復して**R**となる。**R**は免疫を獲得し、再度感染することはないことを示す。

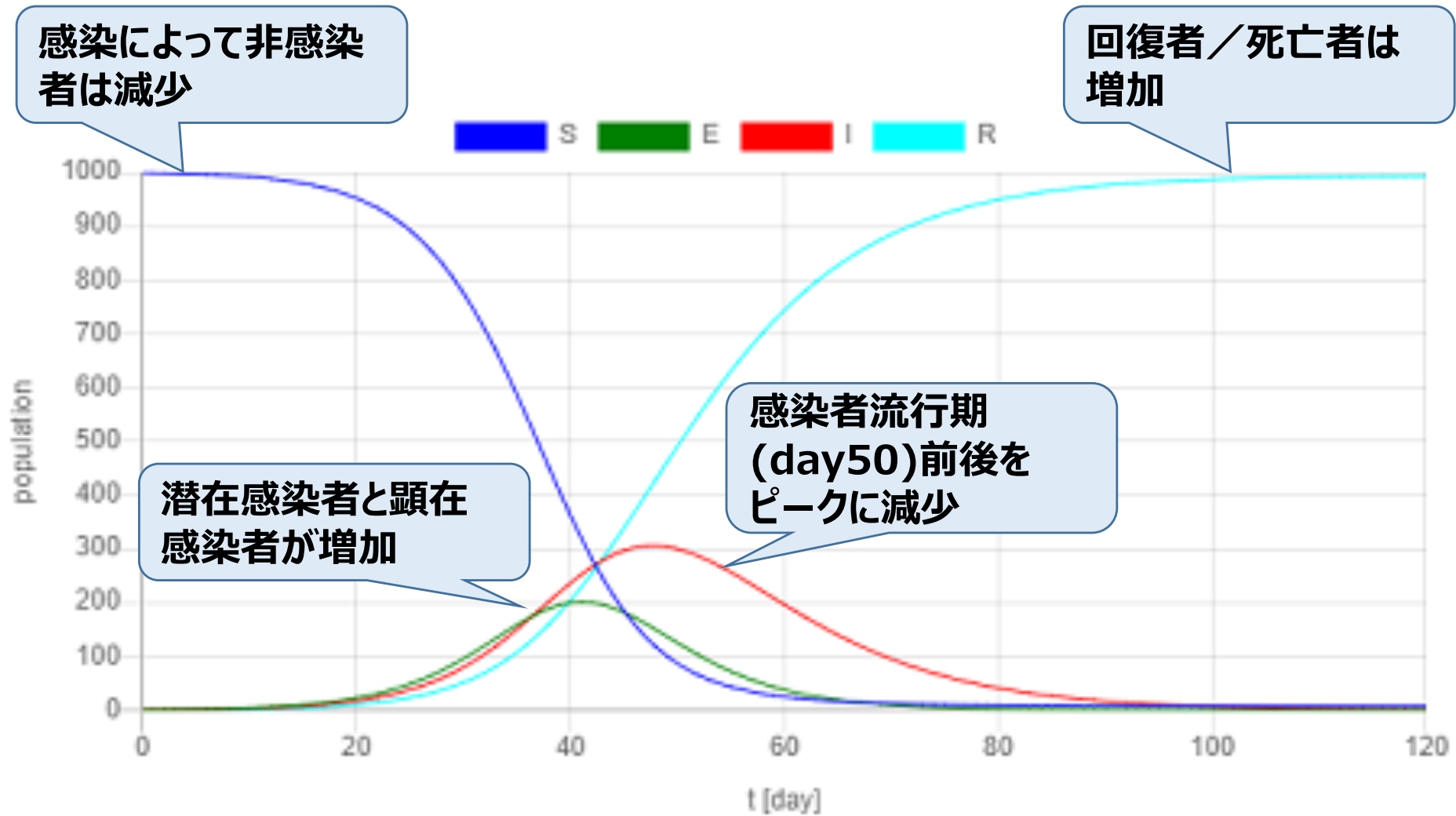
SEIRモデル

SIRを発展させたものがSEIRでSIRに、**E**（Exposed：感染しているが感染性がなく潜伏期間中の者）を追加したモデル。**S**は**E**を経て**I**となる。このタイプのモデルは派生モデルとして多くのモデルが提唱されている。



この集団では出生率 a で人口が増加し、死亡率 μ で人口が減少する。また、感染者 **I** は感染症が原因で死亡率 δ で減少する。また、**S** はワクチンなどにより免疫を獲得し、 v （ニュー）の速度定数で **R** となり感染を回避するという経路を持つ。なお、 $a = \mu = \delta = v = 0$ であれば、最もシンプルなSEIRモデルとなる。

人口増減のないシンプルなSEIRモデルの解



基本再生産数 R_0

SIRモデルには、感染の強さを表すパラメータ（**伝達係数**： β ）と、回復・死亡の強さを表すパラメータ（**回復・隔離率**： γ ）がある。

これらの比をとって（ β/γ ），未感染者の初期数（ $S(0)$ ）をかけたものが、**基本再生算数 R_0** 。

感染者がどれだけ感染者を再生産するかを表す割合で、**感染力が大きいほど大きく、回復・死亡力が大きいほど小さくなる**。すぐに回復・死亡させてしまうウイルスの方が感染者を再生産はしない。じわじわと生かしておく方が感染者は増えてしまう。

$R_0 \geq 1$ だと、1人から1人以上の感染者を生み出し、感染症は流行していつてしまう。**COVID-19では、 R_0 は2.5***と推定されている。

* 西浦教授はworst caseを想定して欧州並みの2.5を採用してモデル構築（武漢並みであれば1.7）

感染症	基本再生産数 R_0
麻疹	16~21
ムンプス	11~14
風疹	7~9
水痘	8~10
インフルエンザ	2~3

COVID

1.7~2.5?

実効再生産数 (Effective Reproduction Number) R_t

感染症の対策をしたり、ワクチンを開発すれば、1人あたりの再生算数は下がっていくことになる。この**実態に即した再生算数を、実効再生算数 R_t** と呼ぶ。

これにはいくつかの計算方法・仮定があるが、

$$R_t = (S_{-7\sim 0} / S_{-14\sim -7}) (T_g / D)$$

直近7日間の新規陽性者数 : $S_{-7\sim 0}$

その前7日間の新規陽性者数: $S_{-14\sim -7}$

平均世代時間 : T_g (COVIDでは5日間を仮定)

報告間隔 : D (COVIDでは7日間を仮定)

という式が利用されている。

直近の感染者の増減のトレンドを見ていることになる。

https://uub.jp/pdr/47/_p_pdr.cgi?D=q&H=covidreff&T=12a&P=28

COVID-19の R_0 は1.7~2.5であるが、感染症の対策によって R_t を1以下に留めることができれば、感染者をじわじわと減らしていくことができる。

感染者を減らすためには、感染の強さを表すパラメータ（伝達係数： β ）を小さく、回復の強さを表すパラメータ（回復・隔離率： γ ）を大きくすることが必要となる。

マスクと手洗いの習慣、ワクチン接種は β を下げることになり、治療薬の開発が進むか、感染者を早い段階で自宅待機（隔離）できるようにすれば、 γ が大きくなる。

人と人との接触の機会を減らすようにすれば、感染候補者の初期数（ $S(0)$ ）を減らすことにつながる。

予測の難しさ

- 単純に一部の行動が全体を左右するネットワークの理論をそのままモデルに持ち込むことが困難な状況の出現

⇒ **スケールフリー・ネットワーク**

(現代社会では、極端に交友範囲の広いごく少数の人と、他人とのつながりのほとんどない大多数の人とにわかれている。つながりのないネットワークの一部が攻撃されても全体への影響は軽微だが、一部のリンクが集中するハブが攻撃されると全体に大きな影響を及ぼす)

- さらにモデルには各種前提条件があるので、モデルに含まれない未知の要因によって予測が外れる可能性は十分にあることは理解すべきである。
⇒ 西浦モデルもworst caseの $R_0=2.5$ を採用し、何らかの政策的・治療的介入等もないという条件のもとで42万人の死者が出るという推定を示した。

“すべてのモデルは間違っている (All models are wrong)” (G.P.E.Box教授)

$R < 1$ は感染根絶の十分条件か？

NO

$R < 1$ においても感染人口が定着する可能性はある。

$R < 1$ の場合でも、**エンデミック***で**安定な定常状態** (endemic steady state) がある。

その場合、一度流行が**エンデミック**になっていると $R < 1$ としただけでは根絶できない。

流行抑制策を考える場合、直感的な対応は危険で、疫学の数理モデルや人口動学 (population dynamics) などをベースに感染症流行の問題を考える必要がある。

エンデミック : ある感染症が一定の地域に一定の罹患率又は一定の季節で日常的に繰り返し発生することや、感染性病原体が恒常的に存在していること

まとめ

- 感染症疫学における基本概念は**数理モデルを抜きにしては理解できない**。なぜなら、感染者動態というものが非線形、動的なものであり、単なる静的・統計的対象ではないため。
- 感染症に関しては、いまだにワクチンや有効な治療法がないものが多く、数理モデルによって様々な介入行為の評価を行って社会的に防御することが重要。
- 実践的な防疫体制の構築とともに、数学、医学、生物学などとの連携のもとで、感染症疫学の教育、研究体制の強化が必要。