

20030520

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症研究事業)

インフルエンザパンデミックに対する
危機管理体制と国際対応に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田代真人

平成 16(2004)年 3 月

目 次

平成 15 年度

I. 総括研究報告書

- インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究_____ P. 1
主任研究者：田代真人

II. 分担研究報告書

1. 動物インフルエンザサーベイランス体制の検討_____ P. 24
喜田宏
2. 新型インフルエンザのワクチンに関する研究_____ P. 26
河岡義裕
3. インフルエンザウイルス検出報告システムの改善_____ P. 29
岡部信彦：研究協力者 山下和予 齋藤剛仁 西藤岳彦 小淵正次
4. インフルエンザ株サーベイランスと新型ワクチン開発、国際協力の検討_____ P. 34
小田切孝人：共同研究者 西藤岳彦 板村繁之 小淵正次 今井正樹 二宮愛
齊藤利憲 山下和予 多田有希 谷口清洲 岡部信彦 喜田宏
(財)細菌製剤協会 全国都道府県、制令指定都市衛生研究所
5. 小児への抗インフルエンザウイルス剤の投与効果及びインフルエンザウイルスの流行
伝播形態_____ P. 38
鈴木宏：共同研究者 齋藤玲子 押谷仁 坂井
6. 抗インフルエンザウイルス剤の開発と応用_____ P. 42
鈴木康夫
7. ノイラミニダーゼ阻害剤導入による抗生剤処方への影響_____ P. 47
菅谷憲夫
8. 地方におけるインフルエンザパンデミック対策の現状と課題
-SARS と鳥インフルエンザへの対応-_____ P. 49
奥野良信

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 P. 52

IV. 研究成果の刊行物・別刷（別添）

インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究

国立感染症研究所ウイルス第 3 部 部長 田代真人

研究要旨 近い将来に新型インフルエンザの出現が危惧されているが、地球環境と生活様式の大きな変化によって、次回の新型インフルエンザは未曾有の健康被害と社会機能の破綻を招くことが懸念される。そこで、新型インフルエンザの出現と大流行への進展を阻止または遅らせ、その健康被害を最小限にとどめ、社会機能の崩壊を防いで社会生活を維持することが必要である。これには、地球レベルでの対応が不可欠であり、国際協力が必須である。

新型インフルエンザによるパンデミックに対する危機管理体制の確立を目的として、新型インフルエンザウイルス早期検出のためのサーベイランス体制、新型インフルエンザワクチンの緊急開発・増産・接種体制、抗ウイルス剤の備蓄と効果的な使用方法、途上国に対する技術支援と平等なワクチン・抗ウイルス剤の供与体制、パンデミックの際の公衆衛生上の介入手段について、それらの確立のための検討を行った。

この間に、SARS によって世界各地で多くの患者発生が起り、また H5N1 型、H7N7 型の鳥高病原性インフルエンザの流行があり、高い致死率を伴うヒト感染例も生じた。これらの事態においては、国内はもとより、WHO を中心とした国際的な対応がなされ、新型インフルエンザへの準備・対応に対して多くの貴重な教訓を残した。本研究においても、これらの事態に対する多くの検討を重ね、感染症法の改正や SARS、鳥インフルエンザに対する施策など、具体的な行政対応・行動についての多くの提言を行うとともに、今後の政策と国際協力に関する検討を続けている。

パンデミックインフルエンザ対策の基本として、各国がパンデミック準備・対応計画を確立する必要があり、本研究班の目的の 1 つは、我が国におけるパンデミック準備・対応計画の草案作成である。本年度は、WHO に協力して、各国におけるパンデミック準備・対応計画を作成する際のガイドライン案の作成に協力した。本報告書では、これについて報告する。

研究組織

主任研究者

田代真人 国立感染症研究所ウイルス第 3 部長

分担研究者

喜田宏 北海道大学大学院獣医学研究科教授

河岡義裕 東京大学大学院医学研究科教授

岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長

小田切孝人 国立感染症研究所

ウイルス第 3 部第 1 室長

鈴木宏 新潟大学大学院医歯学総合研究科

国際感染症学講座教授

鈴木康夫 静岡県立大学薬学部教授

菅谷憲夫 けいゆう病院小児科部長

奥野良信 大阪府公衆衛生研究所微生物部長

A. 研究の目的と背景

1) 新型インフルエンザとパンデミック

A 型インフルエンザでは、数年～数 10 年に 1 回、それまで流行を繰り返していたウイルスとは表面の抗原性が全く異なる新型（正確には別の亜型）ウイルスが出現し、大流行（パンデミック）をもたらす。新型ウイルスの HA や NA 蛋白の抗原性は、前シーズンまで流行していたウイルスとは血清学的に殆ど交叉せず、ほとんどのヒトが新型ウイルスに対する免

疫を持っていないので、世界を席卷する大流行となる。更に、感染者には交叉防御免疫も無いので、重症となり死亡者も急増する。その結果、新型インフルエンザの大流行は大きな健康被害とそれに基づく社会的影響をもたらす。

20 世紀では、1918 年に出現した H1N1 型によるスペインかぜインフルエンザ大流行が最大で、世界で 4 千万人の死亡が推定されている。その後この H1N1 型ウイルスは、39 年間に亘り毎年少しずつ HA および NA の抗原性を変化させながら（連続抗原変異）流行を繰り返したが、1957 年に A/アジア型(H2N2)ウイルスが不連続抗原変異として出現して大流行が起こった。アジア型インフルエンザが 11 年間流行を繰り返した後に、1968 年に出現した A/香港型(H3N2)ウイルスが新型インフルエンザとして大流行を起こした。一方、1977 年に 22 年ぶりに不連続変異として再出現した A/ソ連型(H1N1)は、22 歳以上のヒトが過去の A/ H1N1 型流行時に獲得した免疫を持っていたので、大流行には至らなかった。

2) 新型ウイルスの出現機序

新型インフルエンザの出現を阻止することは、現時点では不可能と考えられる。その理由として以下の 3 点が指摘できる。

新型インフルエンザは、別の亜型ウイルスがヒトの世界に侵入して起こる。A 型インフルエンザウイルスでは、表面抗原の違いに基づいて亜型が区別されるが、亜型の存在が新型インフルエンザ出現の第 1 の理由である。HA 蛋白には H1~H15 の 15 亜型、NA 蛋白には N1~N9 の 9 亜型が存在し、様々な組み合わせを持つ A 型ウイルスが、主にトリの世界に分布している。B 型ウイルスでは亜型が存在しないので、新型ウイルスの出現も大流行も起こらない。

A 型インフルエンザウイルスの遺伝子 RNA は、コードする蛋白別に 8 分節に分かれており、各分節は各々独立に複製される。この分節遺伝子構造が、新型ウイルス誕生の第 2 の理由である。異なるウイルスが 1 つの細胞に重感染すると、16 本の遺伝子分節プールができる。この中から各分節毎にどちらか一方が選択されて再集合し、その結果、理論的には 256 通りの遺伝子分節再集合体である子ウイルスが出来る。この際に、別の亜型の HA や NA 遺伝子分節を相手から受け取った再集合体ウイルスが、ヒトに

対する伝播性を保持していた場合には、新型インフルエンザとして登場する。

A 型インフルエンザは人獣共通感染症であり、様々な亜型ウイルスが鳥類やブタ等を自然宿主として、地球上に広く分布している。これが、新型ウイルス出現の第 3 の原因である。ブタはヒトとトリウイルスの両方に感受性を持つので、重感染したブタの中で両ウイルスの遺伝子再集合が起こり、トリウイルス由来の亜型 HA や NA 遺伝子を取り込んだ新型ヒトウイルスが出現すると考えられている。しかし、1997 年に香港で流行した鳥高病原性インフルエンザ H5N1 型流行の際には、鳥から直接ヒトがウイルスに感染し、重症化と高い致死率を示したことから、ヒトの体内においてもトリとヒトのウイルスが重感染すると、ヒトに伝播性を示す新型ウイルスが出現するという機序も想定されている。

1957 年のアジア型、1968 年のホンコン型の新型インフルエンザは、中国南部に起源を持っていた。シベリアに住むカモの腸管には様々な亜型ウイルスが不顕性感染している。カモは中国南部へ飛来してウイルスを運び、越冬地の水田を汚染するが、そこで土着のアヒルやブタにも感染が拡がる。中国南部では、ヒトとブタ、アヒルの密接に接触しているので、ヒトのウイルスはブタにも感染する。その結果、ブタの中で、トリウイルス由来の HA や NA 遺伝子を持ったヒト型ウイルスが再構成されたと考えられている。しかし、1997 年に香港で流行した H5N1 型ウイルスは、トリの強毒型ウイルスが、ブタを介さずに、ニワトリから直接ヒトに感染したものである。このウイルスは幸いにもヒトからヒトへの伝播性を示さなかったが、トリからヒトへの感染が繰り返されれば、ヒト型ウイルスとの遺伝子再集合や突然変異によってヒト間の伝播性を獲得する可能性が想定され、強毒で高い致死率を持つ新型ウイルスによる大流行への進展が危惧された。香港では、感染源となるニワトリ等を全て殺処分してヒトへの伝播を絶ち、大流行への進展を水際でくい止めることに成功した。翌年にも再び香港と広東省でトリ A/H9N2 型ウイルスがヒトに感染する事態が起こったが、弱毒型ウイルスであったため、患者は通常のインフルエンザ症状に終始した。

その後、2003 年 2 月に中国福建省に旅行した香港の家族内で別の H5N1 型インフルエンザの感染例

があり、2名が死亡した。更に、同年後半からは、ベトナム、タイ、インドネシア、カンボジア、ラオス、韓国、日本、中国などで、鳥高病原性 H5N1 型インフルエンザが大流行し、数億羽の鶏が斃死または殺処分された。ベトナムとタイでは、30名を越す感染患者が確認され、そのうち23名が死亡した。経済的な理由などにより、感染源となる鶏の殺処分は効率よく進まず、これに従事する人の感染防護も十分にはなされていなかった。また、人の感染に対するサーベイランス体制も不十分であり、その実体は明らかにされていない。現時点では、ヒトからヒトへの感染伝播は、疑われる例もあるが、確認されていない。亜熱帯地域ではインフルエンザシーズンと重なることもあって、人への偶発的な感染が繰り返されれば、ヒトの中で両者のウイルスの重感染が起り、ヒト間での伝播性を獲得した新型ウイルスが出現することも強く危惧されている。

一方、昨年3～5月にかけて、オランダを中心に、高病原性鳥 H7N7 型インフルエンザの流行があり、80名を越す感染者（ほとんどは結膜炎）と約10名の呼吸器感染患者が出現した。1名が肺炎で死亡し、更に家族内感染伝播が確認された。

これらのことから、WHOをはじめ、各国では新型インフルエンザの出現の現実性が強く認識され、新型ウイルスの早期検知に関するサーベイランスの問題、ワクチン開発、臨床試験、増産、供給、接種の問題、抗ウイルス剤の備蓄と使用方法に関する問題、公衆衛生上の介入に関する問題、等を緊急に解決するために、様々な動きが活発になっている。

3) 新型インフルエンザ出現の可能性

ホンコン型が出現して36年、ソ連型では27年経過しており、現在は新型インフルエンザ出現の助走期間にあるとの見方も多い。中国や東南アジア諸国の経済発展により、南部・沿岸地域でのトリやブタの飼育数や輸送量と輸送距離は格段に増加しており、各地の動物インフルエンザウイルス間の遺伝子交雑の頻度は高くなっている。従って、新型インフルエンザ出現の可能性は従来に比べて高まっていると考えられる。更に、上述のように、実際に H5N1 型、H7N7 型の他にも、H7N3 型（カナダ）、H5N2 型（米国）などの高病原性鳥インフルエンザの流行が各地で同時に起こっており、ヒトにおける新型インフルエンザ

出現の可能性は高まっている。

一方、これらの高病原性鳥インフルエンザによる流行は、鶏などを大量死させるので、比較的簡単に見つかり、ウイルスの存在も検知しやすい。しかし、弱毒の鳥インフルエンザウイルスは、多くのトリに不顕性感染を起こすので、ウイルスの存在は認識されにくく、新型インフルエンザとしてヒトの世界に入ってきた後に初めて問題化することになる。過去100年間の新型インフルエンザはすべてこのような出現経過をたどってきた。従って、現在問題となっている鳥高病原性インフルエンザは、ヒトの世界に入る以前の、かなり上流において認識され、問題化しているものである。

このため、従来の新型インフルエンザ対策は、新型ウイルスが出来上ってヒトの世界に侵入した時点から後に起こることを主な対象としてきたのに対して、高病原性鳥インフルエンザの場合には、それよりも早い時点（おそらく数ヶ月から1年程度）での対応が可能となっている。不幸中の幸いとも言えよう。従って、鳥インフルエンザからヒトの新型インフルエンザへと変化する幾つかの過程を対象として、新型インフルエンザの出現を阻止または遅らせる様な対応手段も可能性を持つ。更に、ワクチン候補株の絞り込みや緊急開発、増産などにも幾分の時間的な猶予がもたらされ、抗ウイルス剤の効果についても、ある程度の予測が可能となり、また増産・備蓄への時間稼ぎが出来ることになる。

しかし、一部の国では、既に1年近く前から鳥の間での流行が起こっていたとの情報もあり、もしこれが事実だとすれば、新型インフルエンザ出現への導火線は既にかかなり短くなっている可能性も危惧される。

4) パンデミックの可能性

近年の人口増加や高速大量交通が発達した結果、20世紀初頭に比較して、地球全体の人口と人口密度は3倍以上に増え、人の移動はスピード・距離・量ともに数百倍に増加した。飛沫感染というインフルエンザの伝播様式を考えると、伝播効率は格段に高くなっている。スペイン「かぜ」が地球全体に拡がるのに7～11ヶ月を要したが、現在では4～7日で世界中に伝播されると推定されている。新型インフルエンザによる健康被害は、ウイルスの病原性と

伝播性の違いに大きく左右されるが、今スペイン「かぜ」程度の新型インフルエンザが出現した場合には、地球全体で、2～4 ヶ月という短期間に集中した大流行が起こり、さらに2年以内に繰り返されるより規模の大きい第2波、第3波によって、全人口の50% (30 億人) が感染を受け、25～40%(15～24 億人) が発症し、医療レベルの低い途上国を中心に 1%(6 千万人) 近くが死亡すると推定される。

更に、1997 年に香港で流行したトリ強毒型 H5N1 型ウイルスや、2004 年のベトナム・タイでの H5N1 型ウイルスでは、多臓器不全による致死率が 30～75%を越え、全身感染例も疑われるので、これらの性状を保持した新型インフルエンザは疾患としてはもはやインフルエンザではない。このような高い致死率をもつ強毒の新型ウイルスによる大流行が起こった場合には、地球人口の 10%(6 億人) 以上が死亡するとの最悪シナリオの推定もある。

85 年前に比較すれば、格段に進歩・発達した医療により健康被害は大きく抑制されることが期待できよう。しかし、地球の大部分を占める途上国における医療サービス体制の現状は、この期待を裏切るものである。さらに、上に述べた様な理由に加えて、人口の都市集中化、スラム化、難民の増加、高齢者やエイズ患者などのハイリスク群の増加などの生活環境の変化によって、健康被害の程度は質・量とともに加えて増悪するとの悲観的な意見も多い。更に、近年の経済発展とは裏腹に、社会構造の中央集中管理体制と分業化、自給自足体制・自立的地域社会の崩壊が進んでいる。このような状況下で、一旦新型インフルエンザによる大流行が起こり、無差別に多数の罹患者が出ると、エネルギー・運輸・食糧など基幹産業や中央管理体制の停滞・破綻が生じ、その結果はあらゆる領域に波及して、社会活動全体が崩壊する危険性が危惧されている。

5) パンデミックで予想される被害

インフルエンザ大流行による被害は、新型ウイルスの病原性や伝播性などの違いに大きく依存しているが、対策・対応を考える際には、まず最悪のシナリオを想定して検討する必要がある。

今後の新型インフルエンザによる大流行の際には、上に述べたように、これまで経験したことのない状況で、短期間に集中して多数の患者が出現すること

が予想される。一方、医療従事者自身や救急車などの患者搬送スタッフが感染罹患するリスクは高いであろうし、交通機関の麻痺などによる欠勤等も予想される。その結果、重症患者の急増に対応した適切な緊急医療サービスの提供・維持は不可能となり、医療従事者の不足のみならず、ベッドや人工呼吸器、医薬品など医療器材の不足による医療体制の大幅な低下・麻痺が起こる。また、物流機構の停滞により、これらの器材・医薬品等の供給・補給も不可能となることも危惧される。更に、これらの状況は、インフルエンザ以外の疾患患者に対する通常の医療サービスの大幅な低下を招き、健康被害は更に拡大することになる。特に、抗ウイルス薬やワクチンの供給が不十分な場合には社会的パニックが生じるであろう。

これらの健康被害に加えて、大流行では、様々な職種に従事する多数の人が同時に罹患することに起因するあらゆる社会活動への影響が生じる。スペイン「かぜ」の際には、通常のインフルエンザで見られる乳幼児と高齢者に加えて、20～30 代の健康な若年成人層に多数の重症者・死亡者が出た。この傾向は 1997 年の香港や 2004 年のベトナム・タイにおける H5N1 型でも認められている。

これらの勤労者層、特に、日常生活や社会活動の維持に不可欠な分野が影響を受けると大きな問題となる。交通、通信、輸送、行政、基幹産業などの社会・経済活動に直接関わる職員の多数が同時に罹患すれば、その影響は計り知れない。

たとえば、交通機関の活動低下・停止による通勤者の欠勤は、従業者自身の罹患と並んで、膨大な分野における労働力の大幅な低下をもたらす。運輸・物流機構の停滞・麻痺は、食糧供給不足に直結してたちまち食糧危機を招き、産油国における原油の生産・輸送の低下や関連産業での生産活動低下は、石油・電力などのエネルギー危機を起こすことが危惧される。

基幹産業の活動低下・麻痺は、それに連動した生活関連産業の操業停止、ゴミ・廃棄物・下水処理などの環境維持サービスの停止、更には、間接的に全ての経済活動・社会活動の麻痺をもたらす。一方、警察・消防などの治安維持活動の破綻、軍隊などの国防・国家安全保障体制の破綻なども生じる可能性もあり、社会秩序の維持にとっては大きな問題とな

る。

通信・報道体制が滞ると、正確な情報が伝わらず、流言等が社会的パニックを助長するであろう。このように、高度集中化・分業化した現代社会においては、インフルエンザパンデミックは直接・間接的に社会活動や経済活動への危機的な影響が出るのが危惧される。

しかし、地震や台風、爆発事故、火事などの局地的・一時的な自然災害や大事故とは異なって、インフルエンザ大流行は地球レベルで同時に起こるものである。従って、国外はもとより、国内においても他の地域からの支援やバックアップはほとんど期待できない。

更に、新型インフルエンザでは、行政責任者なども無差別に罹患するので、通常の危機管理体制における中央集中型の指揮系統についても大きな破綻が生じる可能性が高い。

6) 新型インフルエンザ対策

新型インフルエンザ対策の目的は、パンデミック出現時における健康被害を最小限にとどめるとともに、社会・経済機能の破綻を防止して社会活動を維持するという危機管理にある。そのためには、まずインフルエンザパンデミック問題を危機管理の問題として捉え、その対策を優先課題として認識することが出発点となる。国家の危機管理問題としてパンデミック対策会議を組織し、健康保健部門のみならず、幅広い分野の責任者とそのバックアップ機構を決めることが必要である。次に、最悪のシナリオを想定して、(1) 普段からの事前準備計画を立て、それを実行して準備体制を確立しておくこと、(2) 実際にパンデミックが起こった（または起こる可能性が生じた）際の行動計画を、パンデミックの発生段階に応じて、予め十分に確立しておく必要がある。

現時点では、新型インフルエンザの性状や出現時期を正確に予知することは困難であり、新型ウイルスの出現そのものを阻止することは不可能である。

しかし、適切な対応によっては、出現した新型ウイルスが大流行へ進展することを阻止できる可能性はある。特に、鳥高病原性インフルエンザの場合には、先に述べたように、新型インフルエンザに進展する以前にとりにおいてウイルスの存在が認識できる。そこで、新型インフルエンザへの進展を阻止

するための対策の実施が可能となる。ヒトへの感染源となるトリの大量処分、感染リスクをもつヒトに対する感染防護措置や抗ウイルス剤の予防投与・ワクチン接種、感染患者の早期発見と接触者調査による検疫、隔離等の手段によって、新型インフルエンザウイルスの出現を阻止または遅らせることが期待される。また、予め鳥のウイルスが分離出来るので、ヒトの世界に出現する可能性をもつ新型ウイルスの性状の解明や、ワクチン開発・臨床試験、増産などに必要な時間を稼ぐことが出来る。

抗ウイルス剤の事前備蓄と有効な使用によって、大流行における健康被害を最小限にとどめることが期待でき、更に、流行初期であれば、感染者や接触者の検疫、隔離、渡航・旅行・外出制限などによる流行拡散の防止、また流行期には、学校や事務所の閉鎖、集会や移動・外出の制限、映画館・劇場などの閉鎖などの様々な公衆衛生上の介入手段が検討されている。一方、社会危機管理に対する対策は様々なレベルで検討されつつある。

従って、起こりうるシナリオを詳細に検討し、先に述べたような様々な事態や影響をなるべく正確に予想する作業が必要となる。その上で、それに応じた十分な準備と実行可能で効果的な対応計画をきめ細かに決定しておくことに尽きる。

事前準備としては、(1) 新型ウイルス出現を速やかに検知し、そのウイルスの性状解明と流行状況を把握する高感度で正確な国際的監視（サーベイランス）体制の確立、(2) サーベイランス情報に基づいた流行規模・健康被害の予測体制と情報伝達・情報交換体制の確立、(3) これらの情報に基づいた新型ワクチンの緊急開発・安全性と有効性を検証する臨床試験の実施、ワクチン増産・品質検査・供給・接種体制の確立が中心となる。更にワクチンを補うものとして、(4) アマンタジンやノイラミニダーゼ阻害剤等の抗ウイルス薬の備蓄・準備とその効果的な使用方法の確立が必要となる。

一方、大流行が起こった際の対応に関する行動計画を、大流行の進展時期に沿って予め策定し、緊急事態が生じたら直ちに実施出来るように、十分な準備をしておく必要がある。集中的に起こる甚大な患者発生と健康被害に対する医療サービスの提供・確保については、医療従事者の確保とバックアップ体制、ベッド、人口呼吸器や診療施設の確保、患者搬

送体制や医薬品・酸素などの供給体制の維持・確保など、緊急対応の課題は山積している。医療体制に対する合理化が進む中で、インフルエンザ大流行における健康危機対応については、医療経済の面からも解決の糸口はなかなか見えてこないのが現状である。

多くの人が短期間に集中して罹患することによる社会活動・社会機能の停止・破綻を回避して、社会機能を維持するためには、予め幅広い対応計画を準備しておく必要がある。まず健康危機管理の観点からの様々な対策が必要であり、更に大流行による社会的混乱を想定して、中央政府による統一的指揮・対応が困難となる事態も踏まえ、十分な危機対応を図る必要がある。詳細な解説は本稿の範囲を超えるが、協調すべき点は、新型インフルエンザに対するサーベイランスとワクチン接種政策、抗ウイルス剤政策、医療サービスの確保などの健康危機管理問題は、毎年のインフルエンザ対策の確立とその有効な実績に基づいて考えなければならない点である。従って、大流行間期である通年のインフルエンザ対策の問題解決に帰結される。

7) 新型ワクチン政策

新型ウイルスに対するワクチン政策には様々な問題がある。新型ウイルスに対して全く免疫記憶のない場合には、現行HAワクチンの1~2回接種では十分な免疫を賦与できない可能性がある。そこで、以前使用された全粒子不活化ワクチンやアジュバントの添加などが必要であろうし、2回以上の接種が要求されよう。このための技術開発・確立と承認が予め必要となる。また、新型ウイルスが発育鶏卵で効率よく増殖出来ない可能性も高いので、ワクチン製造株の緊急開発には、予め全ての亜型ウイルスについて、増殖性等のワクチンとしての製造効率・免疫原性・安全性などを検証して保存しておくことや、組織培養細胞を使用したワクチン製造方法の確立、遺伝子操作技術を駆使した安全・高増殖・高免疫原性株の開発方法の確立・製造販売承認などが必要である。特許などの知的所有権に関する合意も予め必要である。

新型ワクチン製造過程において従業員等が感染を受け、大流行の震源地となつては元も子もない。そのために、十分なバイオセフティーを配慮した製造

施設も必要である。緊急量産に対応しうる設備・器材・卵などの原材料の供給を確保し、更に、製造・販売承認手続き、品質確保のための検査体制、出荷・供給体制、接種体制も、状況に応じたバックアップ体制を含めて準備しておく必要がある。更に、副作用や効果、ワクチン政策全般についての評価体制も予め整備しておくべきである。

ワクチン接種での大問題は、製造量の限界と接種優先順位である。現在一部の先進国において毎年2.3億人分、国内では1.3千万人分のワクチンが作られているが、世界人口は60億を超えており、到底間に合わない。しかも新型ワクチンは数ヶ月かけて少しずつ供給されるので、大流行が起こった際には、状況に応じて誰からワクチンを接種すべきか、また各国にどの様に配分するかを、事前に決定し、合意を得ておかないと、当然取り合いとなってパニックが生じる。

8) 抗ウイルス剤の備蓄と使用法

ワクチンの緊急開発・増産には3~5ヶ月はかかるので、流行の第1撃には間に合わないことが予想される。そこで、抗ウイルス剤の大量備蓄が必要となろう。これらの薬剤は、調べられた全てのA型インフルエンザウイルスには効果があり、新型ウイルスにも有効であろう。長期投与により耐性ウイルスの出現が予想されるので、そのモニター体制の整備も必要である。予防的投与やウイルス暴露後の予防投与の効果は感染・発症阻止には十分ではないが、重症化を防ぎ、健康被害を減少される効果が期待される。この場合には、予め主に予防投与に関する使用方針を決定し、それに応じた備蓄必要量、備蓄場所、備蓄方法と期限、廃棄方法、費用負担などを検討し、その実施が必要である。更に、大流行のどの時期に、誰が何処にどの様に備蓄薬を分配・供給するのかといった行動計画と、投与対象・投与量・投与期間等に関するガイドラインを決定し周知させておく必要がある。

現時点においては、我が国のみを考えれば、抗ウイルス剤の備蓄・供給体制の整備は不可能ではないが、使用方法、費用負担、薬事法との関係など、解決すべき問題は多い。

9) 大流行対策における国際的な動き

インフルエンザ大流行は地球レベルで起こるので、個々の国体位では到底対応できないことから、WHO では地球全体における対策として、1999 年にインフルエンザパンデミック準備計画を作った。大流行を広がりに応じて5つの時期に区分し、各時期ごとに WHO の役割を規定し、また各国が独自に決定すべき準備項目や行動計画を勧告している。更に今年になって、WHO は、主に先進国を対象としてきた従来の政策を見直して、1)全世界でのサーベイランスの充実、2)健康・経済的被害の実態解明、3)ワクチン接種の推進、4)パンデミック計画の確立、という4柱からなる全世界を対象とした新たなインフルエンザ総合対策計画を決定した。特に、パンデミック計画を絵に描いた餅にしないためには、大流行のみを特別に捉えるのではなく、普段からのインフルエンザ対策の確立とその実績に基づいて考えなければならないとの、我が国と同じ基本認識に立っている。具体的には、パンデミック計画の必要性の認識、各国のパンデミック計画の策定と実施、大流行間期におけるワクチンと抗ウイルス剤の使用促進、大流行におけるワクチンと抗ウイルス剤の使用指針と安定供給体制の確立、新型・大流行ウイルスの予測研究と新型ワクチン・抗ウイルス剤その他の対策の開発研究、の5点を重点項目としている。今後これらの実施に向けて、実施方法と資金配分の具体的検討を行うことになる。

一方、数年前から日本などの数カ国でパンデミック計画が策定されている。各国の事情や考え方の違いにより、これらの間には統一がとれておらず、地球レベルでの対策を見据えたパンデミック計画にはなっていない。また我が国を含めて、問題点と対策計画の大方針を提示し、具体的な行動計画は現在検討中の国がほとんどである。医療サービスの確保やワクチン・抗ウイルス剤の備蓄・緊急増産体制はともかく、食糧、エネルギー、通信・情報、治安、国防までを含めた社会全体の危機管理における問題点の広がり大きさを見ると、パンデミック計画は、WHO を含めて各国の健康政策担当部門の手に余る問題であり、地球レベル・国レベルでの幅広い討議と意志決定が必須である。

B. 研究方法

新型インフルエンザの早期検出のためのサーベイランス体制の在り方、緊急ワクチン開発に関する技術改良の確立、安全性と有効性を検証するための臨床試験の実施方法、抗ウイルス剤の備蓄方法と有効な使用法の確立、公衆衛生上の介入手段とその有効性、法的小および倫理的評価などについて、各分担研究者が緊密に連絡を取りながら検討した。

また、WHO や G7 における多くの新型インフルエンザ対策関連会議や検討計画に参画し、多くの勧告、ガイドライン等に関する基礎資料を作成、提供するとともに、その作成に参画した。

C. 結果と D. 考察

1) ワクチン緊急開発

(1) 究極のリバースジェネティクス技術と考えられる 12 プラスミド法を確立し、これを駆使して、任意のインフルエンザウイルスを作製する技術を確立、改良した。これにより、新型インフルエンザの可能性をもつトリのウイルスが分離されれば、1 週間程度で弱毒型で発育鶏卵での増殖効率の良いワクチン製造候補株ウイルスの作製が可能となった。

実際に、この技術を用いて、2003 年の香港 H5N1 型に対する弱毒型のワクチン製造候補ウイルス、2004 年のベトナム H5N1 型に対する弱毒型のワクチン製造候補ウイルスの作製に成功した。

(2) しかし、リバースジェネティクス技術は、米国の MedImmune 社が全ての特許を持っており、実際にワクチン製造・販売をする際の大きな足かせになっていることが明らかになった。

WHO, G7 を介して問題解決に当たった結果、MedImmune 社からは、(1) 研究開発段階および臨床第 1 相試験までは、特許料は請求しない。(2) 第 2 相試験以降おおよび製造・販売については、適当な特許料を要求する。金額その他の条件については、各メーカーとの個別折衝に基づく契約による。(3) 途上国のワクチンメーカーについては、別途優遇措置を検討する。という条件が提示され、この方向で解決が図られつつある。

一方、米国については、特許に関する開発技術のほとんど全ては、米国 NIH の研究費補助金に基づいて行われた開発研究の成果であるので、研究費補助の際の契約に基づいて、米国政府がその権利を共有しているとの法律上の解釈から、国家政策としての

ワクチン製造・接種においては、特許料の支払いは必要ないとの結論になったようである。

我が国においても、各ワクチンメーカーと MedImmune 社との個別の折衝が必要であり、また特許料を支払うことになった際には、その費用は誰が負担するのかを決める必要がある。

(3) プラスミドをトランスフェクションする宿主細胞に関しても、インフルエンザワクチン製造用として承認を得ている細胞で、かつトランスフェクションに感受性の高い細胞を選択する必要があるが、現在のところこの様な細胞株は海外のメーカー2社が開発したものしか存在しない。しかし、2社は他の研究施設に対してこれらの細胞の分与を拒否している。WHO ネットワーク内の研究施設のうち感染研を含む4カ所がリバースジェネティクス技術を使ったワクチン候補株の開発を進めているが、このうちこの細胞株の正式な使用が可能な施設は、英国の NIBSC のみである。

従って、現下の緊急ワクチン開発には間に合わないが、今後の新型ワクチン開発を見据えて、我が国においても独自に、この様な細胞株の開発・確立を行っておく必要がある。

(4) GMO 問題

リバースジェネティクスにより作製したウイルスは、全て DNA クローンから作製されるので、遺伝子組み換え生物として取り扱う必要があるとの意見が、ヨーロッパ諸国から提起されている。もしこれが受け容れられると、この方法により開発製造したワクチン製造株の承認には半年以上の審査期間がかかる可能性があり、緊急ワクチン開発に間に合わない。我が国では、自然に存在するまたは自然に生じうるウイルスと同一のものを、人工的に作製するものであって、最終産物は、自然界のものと全く変わらないとの解釈から、GMO としての取り扱い対象からは外されている。

(5) アジュバント添加ワクチンの開発

1997年に香港で流行した H5N1 型ウイルスに対するワクチン製造候補ウイルスの開発は、感染研および英国、米国で行われた。現行の不活化ワクチンの製造方法に則って製造されたスプリットワクチン(我が国では HA ワクチンと呼ばれる)および全粒子ワクチンの試験ワクチンを製造し、その安全性と有効性を検証したところ、安全性については特に問題

は生じなかった。

しかし、動物レベルでは、十分な感染防御免疫が誘導されたにも拘わらず、ヒトにおける臨床第1相試験では、血清抗体の上昇はほとんど認められなかった。従って、2003年の香港 H5N1 株や 2004年のベトナム株に対するワクチンも、同様の可能性があり、少なくとも H5N1 型に関する限り、現行のワクチン製剤には感染防御効果が期待できない。

そこで、ヒトにおける免疫原性を高めるために、様々な工夫がなされた。その一つは、MF59 という深海鮫の脂質由来のアジュバントと添加するものである。これは既に海外の1メーカーによってインフルエンザワクチン製剤として承認を受けており、H5N1 ワクチンにおいても、ある程度の免疫増強効果は認められている。しかし、他のメーカーへの特許の供与は困難である。

一方、3種混合 DPT ワクチンに添加されて世界中で広く使用された実績を持つリン酸アルミアジュバントについては、H5N1 を含む幾つかの現行インフルエンザワクチンに添加した際に、強い免疫増強作用が認められている。更に、アルミアジュバントを添加することによって、ワクチンの抗原量を 1/8 にまで減らすことが可能である。

従って、新型インフルエンザワクチンにおいては、アルミアジュバントの添加が必要かつ有効であると考えられる。この製剤の有効性と安全性を緊急に検証する必要がある。更に、新型インフルエンザ出現後に、新型ウイルスがヒトの世界に定着して毎年の流行ウイルスとなった際には、アジュバント添加ワクチンを毎年接種せねばならないか否かについても、安全性の面から十分な検討をしておく必要がある。

(6) 新型インフルエンザワクチンの緊急開発は、バイオセフティー対策の面から、少なくとも BLS3 レベルの安全施設が必要である。更に、生物学的製剤としてのワクチンの原材料となるので、GMP に適合した設備において、終始 GMP に適合した作業によって行わなければならない。現時点で、国内にはこの様な条件を満足する施設は存在しない。そこで、この様な施設を早急に建設し、何時でも緊急稼働出来るような体制を保持しておく必要がある。

2) 新型ワクチン発売承認と製造

(1) 新型ワクチンの臨床試験

上記のアジュバント添加ワクチン製剤について、

ヒトにおける安全性と有効性を検証するために、全臨床試験ならびに臨床試験を実施しておく必要がある。最適なアジュバントおよび抗原量の決定、接種間隔、接種回数などに対する情報を得るためには、数通りの異なる組み合わせによる試験が必要である。

ヨーロッパでは、予めこのようなモデルワクチンについて基本的な承認を取っておき、緊急時には、実際のウイルス株を用いた製剤に対して、製造一部変更の手続きで、短期間に承認手続きを済ませる Mock-up 方式が検討されている。我が国では、毎年のワクチンについては、毎年承認を取り直す必要が無いので、更に短時間の手続きで、緊急ワクチン製造が可能となるであろう。

このようなワクチンの試験を、個々のメーカーが独自に実施することは不可能であるので、各国のメーカーが共同して一部分を分担して実施し、その結果を共有する体制が必要であろう。このような試験のデザイン、資金、結果の共有とその結果を用いた承認申請など、各国の事情が異なるために、これらのすり合わせが必要である。米国 NIG や G7 がその実施を企画しているが、各国のメーカーの足並みが揃わず、緊急事態には即応出来ない可能性が懸念される。我が国においても、独自に試験を行うことを含めて、幅広い選択肢を緊急に検討する必要がある。

(2) 発売承認の問題

新型ワクチンは、通常は製造されないため、それに対する開発経費などはメーカーのみの負担では困難であろう。また必要な設備の拡充なども予想され、更に臨床試験にかかる多額の費用負担も大きな足かせである。このようなワクチン開発については、国の政策として、資金援助を含む全面的な指導が不可欠である。

更に、ワクチンの発売承認を行う厚生労働省などの関係機関においても、これらの問題に関して、健康危機管理および社会的な重要性について十分な理解を持ち、臨床試験データの共有体制や国際間での基準の不一致に関する問題の克服など、全面的に支援を行うことを期待したい。

(3) ワクチン接種体制

緊急ワクチン接種体制を構築しておく必要がある。まず、限られたワクチンが少しずつ供給されることとなるので、接種優先順位を予め決定しておく必要がある。通常のインフルエンザの場合とは異なり、

全ての年齢層においても同様な感染リスクを持ち、重症化や死亡に関するリスクも、過去のパンデミックの際には、特定の年齢や基礎疾患などは明らかではない。従って、医療サービスの維持を目的として、医師、看護師などの HCWs を第 1 優先とするのが、世界的な合意であるが、我が国においても同様であろう。次には、社会機能の維持に不可欠な職種の従業員。その次に、それ以外の全ての人を対象となる。これに関しては、十分な議論と国民の同意が必要である。

集団接種を想定して、10ml バイアル製品の準備（複数回の使用となるので、適当な保存剤の添加が必要である）と承認、集団接種に対する法的整備。接種要員として医師以外の HCW や獣医師等の臨時活用と必要な訓練、承認。ワクチンの有効性および副作用のモニター体制。多量の注射器、注射針、バイアル等の医療廃棄物の安全な処理。ワクチン非製造国からの要請に対応した海外へのワクチン提供、供給。これらの問題点についても、予め十分に計画を立てておく必要がある。

3) 抗ウイルス剤の備蓄問題

新型インフルエンザワクチンは、現在の製造量・供給量から勘案しても、最初のロットが出荷されるのは早くても 4~5 ヶ月後であり、その後徐々に供給量が増えてゆくことになる。この間に新型インフルエンザ大流行の第 1 波が来襲し、その後引き続き第 2、第 3 波が 2 年以内に来ることが想定される。

従って、ワクチン供給が不十分な初期においては、抗ウイルス剤の有効な使用が、健康被害を抑えるための重要な役割を果たすことが期待される。

新型インフルエンザウイルスは A 型であるので、安価なアマンタジンも有効であると想定されることから、英国ではアマンタジンの国家備蓄が計画されている。しかし、多数の人に投与した際には、中枢神経系の副作用が多発する可能性もあり、更に耐性ウイルスが容易に出現して、その効果が大幅に低下してしまうことが危惧される。更に、2003 年以降の H5N1 型ウイルスは、ほとんどがアマンタジン耐性であった。このことから、アマンタジンを新型インフルエンザ対策の手段として備蓄することは適当ではないと考えられる。

一方、ノイラミニダーゼ阻害剤は、比較的耐性も出にくく、経口剤は服用も容易である。特に経口剤

の原末は水溶性でもあり、価格もカプセル剤型に比べて約 1/3~1/4 と安価であり、更に 10 年以上の長期備蓄にも安定であることが期待されることなどから、新型インフルエンザ対策の手段としては、非常に有力な製剤である。但し、原末製剤は、販売承認を改めて取得する必要が指摘されており、また実際の分配、水溶剤の調製などのロジスティックスにおける整備と費用が問題である。

先進国においては、抗ウイルス剤の国家備蓄も不可能では無いが、途上国における備蓄は非常に困難~不可能であり、新型インフルエンザ出現を阻止するための鳥殺処分従事者などに対する緊急予防投与などに際しては、国際備蓄を考慮する必要もある。

実際の使用方法に関しては、限られた製造量と備蓄量においては、理想的な対応を考えることは難しいが、出来れば国民全員を対象とする国家備蓄が望ましい。現実的には、ワクチン政策と同様の考え方に基づくことになろう。具体的には、医療関係者は感染リスクが高く、一旦感染発症すると医療サービスの低下を招くことになるので、HCWs に対しては、大流行期間中には 6~8 週間にわたって予防投与を行う。更に余裕がある場合には、社会機能の維持に不可欠な職種、これは、それぞれの国の事情によって異なるであろう。一方、それ以外の一般の人に対しては、長期的な予防投与は副作用や費用の面からも適当とは考えられない。感染発症の可能性は国民全体の 25~40% と考えられるので、理論的にはこれらの患者に対して早期治療を行うのに必要な備蓄があればよいことになる。但し、何時、何処に患者が発生するか予測できないので、十分な余裕を持って、互いの融通を利かせる様な仕組みが必要である。緊急事態で、物流体制が停滞した場合に、果たしてこれだけで計画通りに薬剤の供給が可能であろうか。

抗ウイルス剤の使用計画においては、予め副作用と耐性ウイルスのモニター耐性についても検討しておく必要がある。また、我が国では、毎年のインフルエンザ流行期において抗ウイルス剤の使用が多く、世界の約 1/2 を占めている。今シーズンは 1300 万人分を輸入し、600 万人分が使用された。上記の条件で備蓄を考えると、我が国では 4~5000 万人分の抗ウイルス剤が必要であり、その備蓄は不可能ではないであろう。しかし、備蓄が不可能な途上国から、緊急供与を求められた際には、どの様に対処すべき

であろうか。限られた予算の中ではあるが、余剰備蓄を考慮しておく必要もあろう。

4) 公衆衛生上の介入

2003 年にアジア各地を中心に世界中で流行した SARS においては、WHO は渡航延期勧告を出し、各国も感染の可能性のある人に対しては出国制限や、入国の際の検疫、また接触者の追跡調査と検疫、行動制限、隔離などの措置を講じた。これらの介入措置について、様々な評価がなされているが、空港におけるサーモグラフィによる検疫や出国制限、追跡調査に基づく行動制限などは、患者の発見にはほとんど効果が無かったと評価されている。

新型インフルエンザの際にも、これらの介入措置が有効であるのか、必要であるのかを予め検討し、行動計画に組み込んでおく必要がある。インフルエンザは SARS に比べて潜伏期間は短く、ウイルス排泄期間は発症とともに始まり、更に、ウイルス伝播も飛沫感染に加えて飛沫核による空気感染も重要な伝播経路であり、伝播力は強い。

新型インフルエンザ出現初期においては、検疫、隔離なども有効であろうが、大流行が起ってしまった場合は、広い流行規模からも膨大な患者の数の上からも、個人を対象とした検疫隔離は意味が無いであろう。高性能マスクの着用は、感染防止には有効かもしれない。学校や職場の閉鎖、交通の遮断・制限、集会や劇場などの制限、移動・行動制限などは、感染者の増加を抑える効果はあろう。従って、大流行の進展状況に応じて、執るべき介入措置は異なっていく。更に、これらの措置に伴う、法的な裏付け、倫理的・社会的な妥当性については、予め十分に議論を尽くしておく必要がある。

5) パンデミック準備・対策計画作成の手引き

WHO では、インフルエンザパンデミック計画の重要な柱として、各国において、パンデミックへの準備と対応に関する行動計画の作成を勧告している。これについて、具体的な作成に必要と考えられるガイドラインの作成が進んでいる。本研究においても、その作成に参画したが、現時点でのガイドライン案を以下の通りに纏めた。今後は、これを参考として、我が国のパンデミック準備・対策計画を緊急に完成させる必要がある。

The essential checklist

These are the questions that representatives of member states should ask themselves when they are starting to plan for influenza preparedness.

1. Political commitment

Is there political and bureaucratic commitment for pandemic preparedness planning? Is there recognition of the potential human, social and economic impact of a pandemic at the highest levels of government?

2. Command and control

Do you know who is in charge of outbreaks of communicable control? Who is in the position to make decisions: the Prime Minister, MoH or regional officers? And in case of a pandemic? Who is advising the government and what is the status of such an advice. Is there a structure for deciding on which measures to take and is this structure known to other emergency departments (police, fire,

2. Early warning

Will we be able to detect an unusual cluster or number of cases of illness that may be due to a new influenza virus?

This will apply to illness first recognised in animals or birds that may be transmitted to humans, as well as illness first recognised in humans.

3. Laboratory capacity

Will we be able to collect samples from animal, bird or human cases and get them to a laboratory that will be able to identify a novel virus? This laboratory may be in the member state, or may be an influenza laboratory that is part of the WHO network.

4. Health services

Do we have an idea of how a widespread pandemic may affect the health services? Have we developed contingency plans for coping with shortages of health care workers at all levels and shortages of hospital beds during a pandemic?

5. Essential services

Do we have an idea of how a widespread pandemic may affect essential services? Have we identified essential services and developed contingency plans for coping with shortages of workers in these services during a pandemic?

6. Public health measures

Have we considered the public health measures we might

implement to control a pandemic? Do we have the legislative framework for such measures?

7. Communication

Do we have a plan for communication at all levels, from exchanging information with international organisations to keeping the wider population of the member state informed of the progress and impact of the pandemic?

8. Response plan

Do we have a response plan that identifies the responsibilities and tasks of organisations and individuals at varying stages of the pandemic? Has this plan been used or discussed with all stakeholders, including those outside the health sector? Are standing procedures on emergency management been integrated? Do the people that are in charge know each other?

9. Updating and debriefing

Do we have a mechanism for updating our plan in the absence of a pandemic and reviewing it after outbreaks like SARS and HPAI?

The desirable checklist

In addition to the essential minimum components of preparedness already considered, it is desirable for member states to consider the following.

1. Inter pandemic surveillance

Do we have an idea of the burden of illness imposed by influenza in our community?

2. Pandemic surveillance

Will we be able to monitor the effect of the pandemic as it is occurring on our community?

3. Laboratory capacity

Do we have the resources to test for influenza and other viruses, including a potentially novel pandemic virus, in our own laboratories?

4. Vaccine programs

Influenza vaccine is the most effective preventive measure available. Do we have the resources to implement a routine population wide influenza vaccination program? Could this program facilitate a pandemic strain vaccine in the event of a pandemic?

The comprehensive checklist

The questions in the essential and desirable checklists are outlines only. The following checklist attempts to be

comprehensive. Once member states have developed their plans, the comprehensive checklist can be used to evaluate the completeness of the planning process.

Many countries have gained experience in pandemic planning and response through dealing with the threat or actuality of SARS and HPAI. Lessons from these outbreaks have been incorporated into the checklist, with SARS representing a potential pandemic first recognized in humans and HPAI a potential pandemic first recognized in birds. Experience with these outbreaks has shown that there is always room for improvement in pandemic preparedness. It is expected that this checklist, like the pandemic preparedness plans of member states, will need regular revision.

The comprehensive checklist has been developed under the following headings.

1. Getting started
2. Surveillance
 - 2.1 Inter pandemic
 - 2.2 Early warning
 - 2.3 Pandemic
3. Laboratory capacity
 - 3.1 Local laboratory capacity
 - 3.2 Reference laboratory availability
4. Risk assessment
5. Vaccine programs
 - 5.1 Routine influenza vaccine
 - 5.2 Pandemic influenza vaccine
 - 5.3 Pneumococcal vaccine
6. Anti-viral drug use
7. Health services
 - 7.1 Facilities
 - 7.2 Personnel
 - 7.3 Supplies
 - 7.4 Infection control
8. Emergency services
 - 8.1 Essential service personnel
 - 8.2 Maintaining essential services
9. Public health measures
10. Communication
 - 10.1 With international organisations
 - 10.2 Between national organisations

10.3 Between national organisations and regional organisations

10.4 Between regional organisations and local organisations

10.5 With the wider community

11. Legal and ethical issues

11.1 Legal issues

11.2 Ethical issues

12. Response plan by pandemic phase

13. Testing and revision of plan

14. Evaluation and Research

14.1 Planned

14.2 Opportunistic

14.3 Debriefing

1. Getting started

Political and bureaucratic support, with the commitment of adequate resources, are essential in getting started. The following steps need to be checked.

1.1 Recognition of the importance of influenza pandemic preparedness at the appropriate level of government and acknowledgement of the aim of preparedness

1.2 Committed funding for the extent of preparedness

1.3 Designation of organisation and/or individuals responsible for producing and revising the influenza pandemic preparedness plan

1.4 Formation of a national pandemic planning committee

1.5 Identification of individuals and representatives from all organisations that will need to contribute to the plan

1.6 Agreement on the roles and contribution in the planning process from all participating individuals and organisations

1.7 Establishment of a realistic timeline for completion of various stages of the plan

1.8 Communication to the identified target audience (political, government, professional groups, wider public) that a pandemic plan is being prepared

1.9 There should be agreement for scheduled periodic meetings of the national pandemic planning

committee in the absence of a pandemic and urgent, regular meetings of the committee in the early warning phase of a potential pandemic and if a pandemic is established locally.

2. Surveillance

Intro: purposes of different sorts of surveillance: early warning, contribution to global vaccine strain selection etc

2.0 Define surveillance objectives for the inter pandemic period, for early warning (phase 0, levels 1, 2 and 3) and for each of the pandemic phases (phases 1-4).

Seek linkages with existing surveillance systems, for instance for other respiratory diseases (clinical surveillance) or other viral diseases (lab surveillance)

2.1 Inter pandemic surveillance

In the inter pandemic period

2.1.1 Consider whether to make laboratory confirmed influenza a notifiable disease.

2.1.2 Establish linkages with appropriate representatives of the organisations responsible for influenza surveillance in animals and birds.

Establish or enhance routine influenza surveillance or surveillance for influenza-like illness (ILI). This will comprise some or all of the following.

2.1.3 Establish a consistent surveillance case definition for ILI.

Report weekly (or by other specified period) on

2.1.4 Sentinel practice surveillance for influenza-like illness (ILI)

2.1.5 Hospital surveillance for cases diagnosed/suspected as influenza

2.1.6 Laboratory notification of all diagnoses of influenza by any method (antigen detection, nucleic acid assay, virus isolation, serological assay, commercial rapid kit)

2.1.7 'Real time' hospital admission data for patients with influenza and pneumonia by age group

2.1.8 'Real time' data on deaths due to pneumonia and influenza by age group

2.1.9 Other sources who may informally notify unusual disease or syndrome clusters. These sources may include, but would not be limited to, occupational health

physicians, community practitioners not part of a sentinel network, staff from aged care facilities, hospital emergency departments and schools.

2.2 Early warning surveillance

Early warning surveillance will be conducted at phase 0, levels 1-3 and will depend on whether a potential pandemic strain of influenza virus has first been recognized in animals, birds or humans. Surveillance at phase 0 may include

2.2.1 Early warning for unexplained or unusual mortality in commercial bird flocks or animal herds.

2.2.2 Early warning of human infection associated with unexplained or unusual mortality in commercial bird flocks or animal herds.

2.2.3 Early warning of unusual disease clusters or unusual or unexplained mortality associated primarily with respiratory disease in humans, with a special emphasis on HCWs.

2.2.4 In the early warning phase it will be necessary to review the case definition for influenza or ILI used in routine surveillance to take into account early information about the clinical presentation in cases infected with a potential influenza pandemic strain.

2.2.5 In the early pandemic phase, and depending on whether the potential pandemic strain is first recognized in humans, birds or animals, consider enhancing surveillance to include the following groups

incoming travellers (to country, region or locality), arriving by all means of transport

people involved in culling birds or animals infected with influenza; single cases and/or clusters

other people exposed to birds or animals infected with influenza, for example, farmers and veterinarians; single cases and/or clusters

health care workers (HCWs) caring for patients with suspected or confirmed pandemic strain influenza infection

laboratory workers handling clinical specimens from patients with suspected or confirmed pandemic strain influenza infection

2.2.6 Conduct rumour surveillance in the early warning phase to identify possible cases of pandemic

strain influenza that might not be notified by routine or enhanced surveillance.

2.2.7 If routine influenza or ILI surveillance is conducted, decide whether to continue this surveillance in the early phase of a pandemic.

2.3 Pandemic surveillance

2.3.1 In later pandemic phases, if the attack rate is high, consideration should be given to discontinuing both routine and early warning surveillance.

Pandemic surveillance should include

2.3.2 Confirming or revising the pandemic case definition, given the availability of extra clinical information

2.3.3 Monitoring hospital admissions for suspected or confirmed cases of pandemic strain influenza

2.3.4 Monitoring deaths in suspected or confirmed cases of pandemic strain influenza

2.3.5 Considering how recovered cases, who are presumably immune to the novel virus, can be identified by occupation, for example, HCWs or workers in designated essential services, facilitating the development of a resource of presumed immune workers ?? feasible?

2.3.6 Monitoring workforce absenteeism in services designated as essential Purpose?

2.3.7 Monitoring vaccine usage for routine and pandemic strain influenza vaccines if these are available Purpose? To prevent mis-use?

2.3.8 Monitoring adverse vaccine events attributed to the pandemic strain vaccine

2.3.9 Collecting data for later use in the calculation of vaccine effectiveness for the pandemic strain vaccine

2.3.10 Monitoring pneumococcal vaccine use if this is available and used purpose?

2.3.11 Monitoring anti-viral use, if applicable purpose?

2.3.12 Monitoring adverse events that may be attributed to anti-viral use, if applicable

2.3.13 Enhanced surveillance, at both the early warning and pandemic phases, will require dedicated

funding and an increase in the number of trained surveillance personnel. Consideration needs to be given to the availability of these people, funding strategies for extra surveillance activities and accommodating a centre for enhanced surveillance and/or response coordination.

3. Laboratory capacity

It is acknowledged that some member states will have limited or inadequate laboratory capacity. For these member states, building capacity should be seen as a high priority.

3.0 Define the objectives of laboratory capacity in the inter pandemic period, the early warning phase and for all pandemic phases.

3.1 Local laboratory capacity

3.1.1 In the inter pandemic phase, all member states should have at least one laboratory able to offer routine influenza diagnosis, typing, sub-typing and strain identification. These laboratories should be registered with the WHO regional office. In the absence of such a laboratory or laboratories, it may be necessary for member states to rely on commercial rapid antigen detection kits. However in March 2004, most of the available kits were not sufficiently sensitive or specific for routine diagnostic use. None of these kits can perform sub-typing or strain analysis.

3.1.2 Funding should be identified to maintain laboratory capacity.

3.1.3 Minimum laboratory capacity should be the performance of rapid diagnostic assays. These include immunofluorescence, reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) or rapid antigen detection using commercial kits.

3.1.4 In addition to the minimum level of testing, laboratories designated by WHO as a National Influenza Centre (NIC) should be able to perform viral isolation and characterisation of the isolate to sub-type by haemagglutination inhibition or genetic analysis.

3.1.5 Any laboratory designated as an NIC should be part of the WHO global influenza surveillance network (FluNet) and report to FluNet weekly.

3.1.6 Protocols for specimen collection and transport for respiratory specimens and blood should be (developed and)(are being developed by WHO) available in all clinical settings where patients are likely to be managed. These protocols could be on the local laboratory website, if such a website exists, and should include designation of preferred specimen type, collection and transport medium (if relevant) and preferred storage and transport temperature.

3.1.7 A national inventory of laboratories with Biosafety Security Level (BSL) 3 and 4 capacity should be available. If a country has no such laboratories expert opinion should inform a discussion about testing for pandemic strain influenza at lower biosafety security levels. Alternatively plans could be made for upgrading existing laboratory facilities or constructing new facilities.

3.1.8 In the early stages of a pandemic, and in collaboration with international laboratories and facilitated by WHO, NIC laboratories should urgently develop diagnostic assays for the pandemic influenza strain.

3.1.9 In the early stages of a pandemic increased testing will be required when the diagnosis of pandemic strain influenza in patients with ILI cannot be assumed. Laboratories need to be able to increase testing at relatively short notice. Laboratory personnel, reagents and funding for this increased testing need to be identified in advance, if possible.

When the pandemic is established, it is unlikely that testing of all cases will be possible. There may be a high attack rate in the population and laboratory staff may themselves be cases. However with a high attack rate, a high proportion of people who satisfy the pandemic case definition will have pandemic strain influenza infection and will need to be managed on the assumption of being infected. A decision will need to be made on criteria for rationing laboratory testing in an established pandemic.

3.1.11 Facilities for storing clinical specimens (respiratory secretions, serum and faeces) from suspected and confirmed cases need to be explored. These specimens could be tested as part of opportunistic research projects when the pandemic has finished.

3.1.12 A policy on sharing of clinical material from confirmed pandemic cases, nationally and internationally, needs to be developed. In particular the policy should address distribution of viral isolates and RNA and sharing the results of sequencing analyses of pandemic strain viruses.

3.1.13 The laboratory should provide regularly updated advice on the availability (local and through reference laboratories) and interpretation of diagnostic tests for pandemic strain influenza. Again this advice could be on the laboratory website if such a site exists.

3.1.14 Where there is more than one NIC in a member state, an attempt should be made to standardise methods used in these NIC laboratories.

3.1.15 For member states whose pandemic preparedness plan includes the use of anti-viral drugs and monitoring anti-viral drug resistance, the necessary laboratory facilities will need to be in place. This may include monitoring antiviral drug resistance if these drugs are used in animals.

3.2 Reference laboratory availability

3.2.1 All countries, whether they have local laboratory capacity or not, should have access to a designated reference laboratory.

3.2.2 The reference laboratory should agree on the level of support it is able to offer. This is especially important for countries with no local laboratory capacity.

3.2.3 Local laboratories should be aware of packing and transport requirements for diagnostic and infectious specimens in accordance with the International Association of Testing Authorities (IATA) regulations. And WHO procedures for sharing live viruses

4. Risk assessment

Risk assessment is not an essential part of pandemic preparedness. It can involve the following

4.1 Assessment of the annual burden of influenza based on

ILI thresholds in the community by age group

Influenza admissions to hospital, and excess hospital admissions from other causes attributed to influenza during the influenza season, by age group

Influenza deaths and excess deaths from other causes attributed to influenza during the influenza season by age group.

4.2 Modelling studies on the impact of an influenza pandemic based on varying attack rates and patterns of attack (relative attack rates between broad age groups) with the effect of potential interventions with anti-viral medication and/or pandemic strain influenza vaccine. Impact should be measured as the estimated number of health centre attendances, outpatient clinic or general practice consultations, hospital admissions and deaths. Hospital admissions and deaths would be modelled as described for the annual burden of influenza.

4.3 Modelling studies on the impact of an influenza pandemic on workers in essential services, based on prioritised treatment of this group with anti-viral medication and/or influenza pandemic strain vaccine if available. Impact should be measured as absenteeism for any reason.

5. Vaccine programs

It is acknowledged that many member states do not have a routine influenza vaccine program. These member states would also be unlikely to have access to a pandemic strain vaccine if it were available. Establishing an influenza vaccine program is considered desirable and would require the following steps.

5.1 Routine influenza vaccine program

5.1.1 Develop a policy for routine annual influenza vaccination, including identification of high risk groups.

5.1.2 Develop a funding strategy for the routine influenza vaccine policy.

5.1.3 Ensure there is an annual supply of stocks of routine influenza vaccine available, either by local manufacture or international purchase or a combination of both.

5.1.4 Decide on a strategy for the selection and selective approach of target groups

Decide on a distribution strategy for influenza vaccine.

5.1.5 Decide on an administration strategy for influenza vaccine

5.1.6 Define a target for annual influenza

vaccination coverage in recommended high-risk groups and develop a strategy to reach this target

5.1.7 Increase annual influenza vaccination coverage among health care workers (HCWs) to a defined target

5.1.8 Monitor vaccine coverage and adverse vaccine events by year and designated target population (for example, older people, HCWs).

5.1.9 Develop methods for monitoring vaccine effectiveness using surveillance data.

5.2 Pandemic strain influenza vaccine program

5.2.1 If a member state has manufacturing capacity for influenza vaccine, develop timelines for likely pandemic vaccine manufacture, testing, expedited licensing and availability.

5.2.2 If a member state has no manufacturing capability, develop contingency plans for procuring vaccine or management of a pandemic without pandemic vaccine available.

5.2.3 Verify capacity of suppliers for direct shipping to the national distribution network.

5.2.4 Consider use of routine influenza vaccine during a pandemic

If pandemic vaccine is available

5.2.5 Establish a priority list of groups who may receive pandemic influenza vaccine, for example, animal or bird cullers, veterinarians and farmers in the case of animal or avian influenza and HCWs and workers in essential services when a pandemic is imminent or established

5.2.6 Decide who will pay for influenza vaccine in priority and non-priority groups.

5.2.7 Modify and/or refine routine guidelines for vaccine eligibility to reflect the changed circumstances related to pandemic strain vaccine.

5.2.8 Consider compulsory vaccination of HCWs and workers in essential services.

5.2.9 Develop contingency plans for storage, distribution and administration of pandemic and/or routine influenza vaccine, including:

- o Mass immunisation clinic capability

- o Locations of clinics (central sites, workplace)

- o Vaccine storage capability – identification of current

- and potential contingency depots
- o Numbers of staff needed for immunisation clinics
- o Plans to deploy staff from other areas from within and outside their area of training and competence (see section on health services personnel)
- o Measures to be taken to prevent distribution to persons other than those in the priority groups.
- 5.2.10 Determine how receipt of vaccine will be recorded and how, if indicated by immunogenicity studies, a two-dose immunisation program would be implemented in terms of recall and record keeping
- 5.2.11 Develop plans for vaccine security
 - o During transport
 - o During storage
 - o At clinics
- 5.2.12 Ensure appropriate legal authorities are in place that will allow for implementation of major elements of the proposed distribution plan, for example use of voluntary or professional personnel working outside their area of training and competence
- 5.2.13 Co-ordinate proposed vaccine distribution plans with bordering jurisdictions.
- 5.2.14 Enhance vaccine adverse event surveillance (also noted in surveillance section)
- 5.2.15 Develop a method for estimating pandemic strain influenza vaccine effectiveness (also noted in section on planned research)

5.3 Pneumococcal vaccine

It is acknowledged that many member states will not have a policy for routine pneumococcal vaccine use and will not be able to use pneumococcal vaccine during a pandemic. However for those countries with the necessary resources, the following checklist is recommended.

- 5.3.1 Develop a national policy for pneumococcal vaccine use, intended to prevent primary invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia secondary to primary influenza infection. Identify groups at high risk of primary and secondary pneumococcal infection.
- 5.3.2 Decide on a funding strategy for the national pneumococcal vaccine strategy.

- 5.3.3 Ensure supply of stocks of pneumococcal vaccine by local manufacture or international purchase or a combination of both methods.
- 5.3.4 Decide on a distribution strategy for pneumococcal vaccine.
- 5.3.5 Decide on an administration strategy for pneumococcal vaccine
- 5.3.5 Increase coverage of pneumococcal vaccine in recommended high-risk groups up to a specified target.
- 5.3.6 Monitor vaccine coverage and adverse vaccine events by year and designated target groups.
- 5.3.7 Develop methods for monitoring vaccine effectiveness using surveillance data
- 5.3.8 Consider increased or altered priority use of pneumococcal vaccine during a pandemic.
- 5.3.9 Consider a different approach to pneumococcal vaccine funding, distribution and administration during a pandemic.

6. Anti-viral use

It is acknowledged that some member states may not have routine access to anti-viral drugs, while others may have limited access. Anti-viral drugs may not be available during a pandemic. However for those countries with the necessary resources, the following checklist is recommended.

- 6.1 Develop a policy for anti-viral drug use during a pandemic, when pandemic strain influenza vaccine is available and when it is not. This policy would include the prioritised use of anti-viral drugs, as developed for pandemic strain vaccine.

Dependent on the policy, consider
- 6.2 Mechanisms for ensuring a secure supply of antiviral drugs. If a secure supply cannot be guaranteed, consider stockpiling anti-viral drugs.
- 6.3 Plan how to distribute available antiviral drugs based on priority groups.
- 6.4 Decide who will pay for anti-viral drugs in priority and non-priority groups.
- 6.5 Monitor anti-viral drug usage and adverse events.

6.6 Monitor anti-viral drug resistance.

7. Health services

Consideration of the effect a pandemic may have on health services is considered an essential part of pandemic planning.

7.0 Consider establishing a group with representation from all affected health care sectors, community groups that may provide alternative emergency accommodation for health care facilities, and voluntary organisations that may provide health care personnel to ensure adequate communication and participation of these agencies.

7.1 Health service facilities

7.1.1 Define the levels of health care facilities (from health centres, general practices and community health clinics to tertiary referral hospitals) where patients in a pandemic may be treated.

7.1.2 Determine the number and type of health care facilities at different health care settings, and estimate their patient capacity, including emergency and ICU capacity.

7.1.3 Develop detailed regional and facility-level plans for providing health services during a pandemic, including the type of care to be delivered at the specific levels of health care facilities.

7.1.4 Determine triage and patient flow between health care facilities at various levels.

7.1.5 Develop mechanisms for coordinating patient transport and tracking/managing beds, such as central bed registries, call centres and a centralised ambulance dispatch.

7.1.6 Determine potential alternative sites for medical care. Possible sites could include schools, gymnasiums, nursing homes, day care centres or tents in hospital grounds or other sites.

7.1.7 Co-ordinate clinical care and health services plans with bordering jurisdictions to avoid migration to centres of perceived enhanced services.

7.1.8 Determine the capacity of culturally appropriate disposal of dead bodies.

7.1.9 Identify emergency capacity for storage of

dead bodies before burial, where applicable.

7.2 Health service personnel

7.2.1 Estimate HCW numbers by professional group at the level appropriate to the member state, that is, national, regional or local.

7.2.2 Determine sources from which additional HCWs could be recruited, for instance among retired HCWs and HCWs who have changed careers.

7.2.3 Determine a protocol for deciding the suitability of these people for designated roles.

7.2.4 Determine organisations that may be able to provide volunteers.

7.2.5 Develop a set of health care roles for which volunteers may be suitable.

7.2.6 Develop protocols for accepting and training volunteers for defined health care roles.

7.2.7 Ensure that liability, insurance and temporary licensing issues for retired health care workers and volunteers are addressed.

7.2.8 Begin discussions with professional organisations and unions regarding tasks outside areas of training and competence during a pandemic

7.2.9 Consider the provision of social services and counselling services related to the pandemic.

7.3 Health service supplies

7.3.1 Explore the options for stockpiling extra medical supplies, including personal protective equipment, and identify sources for additional supplies.

7.3.2 Determine a range of antibiotics that will be useful for treatment of complications of influenza.

7.3.3 Develop contingency plans for producing or buying increased supplies of these antibiotics.

7.3.4 Determine the level of care that could be provided in alternative health care facilities and develop a contingency plan for providing these alternative facilities with the equipment and supplies adequate for the level of care that will be provided.

7.3.5 Determine a strategy for the distribution of stockpiled supplies and medication.

7.4 Infection control