

200400609A

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田代真人
平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

平成 16 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. 15
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. 17
河岡義裕
3. サーベイランスと危機管理体制の検討_____ P. 20
岡部信彦：研究協力者 谷口清洲 木村幹男 多屋馨子 大山卓昭 砂川富正
中島一敏 重松美加 大日康史 森兼啓太 田中政宏 多田有希
山下和予 斎藤剛仁 荒井 智 佐藤 弘
4. 新型インフルエンザ診断系の開発、海外流行地への診断技術支援と国際協力に関する
研究_____ P. 25
小田切孝人：協力研究者 今井正樹 二宮 愛 小淵正次 西藤岳彦 板村繁之
納富継宣 峰川晴美
5. ベトナム国ハノイ市におけるインフルエンザ流行_____ P. 29
鈴木宏：協力研究者 斎藤玲子 葛蒲川由郷
6. 抗ウイルス剤の開発と応用・実用化_____ P. 33
鈴木康夫
7. ノイラミニダーゼ阻害薬備蓄と新型インフルエンザ対策_____ P. 39
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(2)
-ノロウイルス感染症への対応-_____ P. 44
奥野良信
9. 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. 47
神谷齋：協力研究者 庵原俊昭 中野貴司 大熊和行

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	P. 59
資料：パンデミックプランのためのレベル別マトリックス	P. 66
資料：WHO インフルエンザパンデミック事前対策チェックリスト（コメント用草案 2004 年 11 月）	P. 84

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 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又は遅らせ、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。一方、最近数年の間に、SARS によって世界各地で患者発生が起こり、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。特に、東アジアにおける H5N1 型インフルエンザの流行は、致死率の高い高病原性鳥インフルエンザに由来する新型インフルエンザの出現を危惧させている。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。そこで、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。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る。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、国内の新型インフルエンザ対策準備計画の基本方針の見直しを目的とした、厚生労働省の新型インフルエンザ検討会における議論および報告書作成のための基礎資料の作成、及びこれに基づく具体的行動計画案の策定、更に、WHO に協力して、各国におけるパンデミック準備・対応計画の自己評価のためのチェックリスト作成に協力した。また、本年度に生じた H5N1 型高病原性鳥インフルエンザの流行に対応して、弱毒化ウイルスの作出とアジュバントワクチンの緊急開発、試験ワクチンの製造及び製造販売承認取得を目的とした非臨床試験を実施した。

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

神谷 斉 国立病院機構三重病院院長

東 雍 (社)細菌製剤協会

A. 研究目的

現在、新型インフルエンザ（特にHPAI由来）の大流行が危惧されている。もしもこの様な高病原性インフルエンザがヒトの間で大流行を起こした場合には、未曾有の健康被害が生じ、社会活動の破綻が起こる可能性が高い。この様な社会危機の事態を回避するために、パンデミックに備えた事前準備と発生時の対応行動計画を策定し、実施しておくことが必要である。本研究は、そのための行動計画案を提起し、またその具体的な準備を進めることを目的とする。

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～H16の16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広がる。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 2004 年には、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、1 億 5 千万羽の鶏が斃死または殺処分された。

ベトナムとタイでは、60 名を越す感染患者が確認され、そのうち 75% 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。特に、鳥インフルエンザに対する認識が低いために、大きな流行でなければ重要視されていない場合がほとんどである。ヒトの感染例においても、検査されることなく埋葬されたり、検査体制が不備であることから、多くが見逃されているものと考えられる。WHO が正式に報告している症例は、ウイルス学的に確認された、当該国からの報告例のみであり、実際には、その 10 倍以上の患者が発生している層推測されている。

ヒトからヒトへの感染伝播例もあるが、それ以上の伝播は確認されていない。現在までの分離ウイルスの解析では、ヒト型に変化している証拠はない。

但し、アマンタジン耐性のウイルスである。

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こり、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、2003 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 3 名の家族内感染伝播が確認された。その後の血清抗体調査では、500 名以上の感染が示唆されている。

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様な出

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。大流行を広がりやの程度に応じて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な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や大きさを考えると、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。

昨年度末以来、東アジアで流行中のH5N1型鳥高病原性インフルエンザが制圧されておらず、高い致死率を示すヒト感染例も増加しており、新型インフルエンザ（特にHPAI由来）の大流行が危惧されている。この際には、未曾有の健康被害が生じ、社会活動の破綻が起こる可能性が高い。従って、パンデミックに備えた事前準備と発生時の対応行動計画を策定し、それを実施しておくことが緊急課題として必要である。そのために、以下の項目を検討、実施した。

- (1) 健康被害を最小限に抑え、社会機能の維持を目的とした事前準備計画の策定
- (2) 大流行発生時における対応・行動計画の策定
- (3) 新型ワクチンの緊急開発と非臨床試験、臨床試験の実施
- (4) 地球レベルでの危機対応としてのWHO等との国際協力

B. 研究方法

1. 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。

2. 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。

3. 厚生労働省の新型インフルエンザ検討会における討議資料の作成、報告書の作成のためのデータをまとめた。

4. 東アジアにおける H5N1 型高病原性鳥インフルエンザの流行に応じて、高感度の簡易迅速ウイルス学的診断方法の開発を行った。また、これらを用いて、当該諸国に対する技術支援を行った。

5. 抗ウイルス剤（ノイラミニダーゼ阻害剤）に対する耐性ウイルスのモニターに関して、WHO および NISN に協力して、1000 株の分離ウイルスについて、薬剤感受性試験および遺伝子配列を決定し、結果を解析した。

6. ベトナム患者から分離した高病原性 H5N1 型ウイルスについて、リバーシ・ジェネティクス操作を用いて、HA 遺伝子を弱毒型に改変した。更に、内部遺伝子を A/PR/8 株の RNA とする弱毒型の遺伝子分節再集合ウイルスを回収した。これについて、GMP 管理下で、全粒子ワクチンを作製し、リン酸アルミアジュバントを添加した試験ワクチンを製造した。更に、これについて、GLP 管理下で、非臨床試験を実施した。

C. 結果及び D. 考察

1. 健康被害を最小限に抑え、社会機能の維持を目的とした事前準備計画の策定

1) 新型インフルエンザ準備計画指針の策定。
WHO により、各国においてパンデミックプサンを作製するように勧告されているが、これに応じて、1997 年の新型インフルエンザ対策検討会報告書を改訂するための作業が行われた。厚生労働省の「感染症分科会感染症部会新型インフルエンザ対策に関

する検討小委員会」で討議するための基礎資料を準備し、これに基づいて審議が行われ、平成 16 年 8 月に報告書としてまとめられた。詳細は、厚生労働省ホームページを参照されたい。

更に、この報告書に書かれた勧告内容に基づいて、インフルエンザ特定感染症対策指針の改訂が行われ、その具体的な実施が進められている。更に、新型インフルエンザ対策の実施主体である各都道府県に対しても、この指針に沿って、各自治体の実情にあった計画案の策定を求めている。

ここで重要なことは、この報告書における健康被害算定の根拠とされた Melzer のモデルに対する評価である。Melzer のモデルは、1968 年の香港かぜインフルエンザ大流行とその後の毎年の流行における成績を基礎としているために、1918 年のスペインかぜインフルエンザや現在危惧されている高病原性ウイルスによる新型インフルエンザの際の予測が欠落しており、この推定値に基づいたパンデミック対策では、新型インフルエンザによるパンデミックの全体をカバーするには十分ではないとの批判があった。

これに対して、Melzer は、今年になってから、従来の推定値を修正した。1968 年の被害算定の基づいた従来の推定値では、米国のみで、死亡 10.4~24.3 万人、入院 36~83.9 万人とされていた。これに対して、1918 年の健康被害（世界人口の 1~2% が死亡）を基礎にした推定値では、米国のみで死亡 95.2 万~220 万人、入院 410 万~960 万人とされている。従来の予測値の約 10 倍にも跳ね上がっている。これを人口 63 億人の現在の世界全体に当てはめた場合、地球の半分以上を占める途上国における医療体制、パンデミック対策の現状を考えると、米国における健康被害の推定値の 10~20 倍となることが予想される。すなわち、死亡数が 1 千万~4 千万人となり、まさに 1918 年におけるスペインかぜインフルエンザ惨事の再来となる。

更に、現在心配されている、高病原性鳥インフルエンザに由来する新型インフルエンザが出現して、大流行を起こした場合には、スペインかぜインフルエンザに比べて、致死率が桁違いに高いことから、健康被害は更に大きなものになる可能性が高い。

WHO をはじめ、世界各国の新型インフルエンザ

対策は、従来の推定値に基づいて計画が立てられているものが多い。この改訂に基づいて、より厳しい新たな対応が要求されよう。先の小委員会の報告書の数値も、これに応じて早くも修正が必要となった。

2. 大流行発生時における対応・行動計画の策定

1) 我が国のインフルエンザパンデミック計画、行動計画の策定

パンデミック計画の指針が提示されたが、実際にこれを実行可能とするためには、具体的な行動計画を立て、これに対する体制、予算措置などが、それぞれの実施レベルにおいて必要である。

そこで、まず国レベルでの行動計画を策定し、これを基盤として、各自治体に対して、国が準備計画、行動計画の策定のためのガイドライン、モデルを提示する必要がある（奥野分担報告書参照）。

そのために、パンデミック対策行動計画の策定を、協力研究者の谷口清洲室長を初めとする国立感染症感染症情報センターを中心に進めた（岡部分担報告書参照）。これは、現在のWHOの指針（1999）の区分に従っており、この区分は近く改訂予定である。この行動計画案はあくまでも素案である。ここで重要なことは、各項目の実施内容に関して、専門家によるワーキンググループを結成して、それぞれについて、詳細な計画案を作成する必要がある。また、健康問題以外の二次的に生じるであろう社会的影響への危機管理対応については、十分な議論が出来ていないが、これについても、本研究班には手に余る内容であり、国家レベルでの専門家による検討が必須である。

いずれにしても、WHOが勧告しているように、国家レベルでのパンデミック委員会の設置が不可欠であり、この設置が無い以上、パンデミック対応が不完全なものに留まらざるを得ない。パンデミックの重要性に関する国全体としての認識を確立するための努力の必要性が痛感される。

2) WHOパンデミックプランに対するチェックリストの策定への参画

WHOでは、各国のパンデミック計画策定に際し、必須事項と勧奨事項を定めて、それぞれの項目に対して自己評価のためのチェックリストを公表した（WHOホームページ参照）。本研究班はこの策定に参画すると共に、国立感染症研究所感染症情報セ

ンターが中心となってこれを翻訳した（岡部分担報告書参照）。今後これを公表して、国内の各レベルにおけるパンデミック計画策定の参考に供したい。

3) 公衆衛生上の介入に関する問題点

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ー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、大流行が起こ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くであろう。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。

3. 新型ワクチンの緊急開発、試験製造と非臨床試験の実施、および臨床試験の実施計画

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8プラスミド法および12プラスミド法を確立し、更に、これをインフルエンザワクチン製造用に承認されているVero細胞と組み合わせたウイルス回収方法を確立した。これを駆使することによって、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（河岡分担報告書参照）。

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、及び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。

強毒型ウイルス株からHA及びNA遺伝子をクローニングした。このうちについては、蛋白分解酵素による解裂部位をコードする部位の塩基性アミノ酸クラスターを除き、弱毒型の特徴であるFactor Xの認識シグナルのみとした。この改変HA遺伝子およびNA遺伝子のプラスミドと、他の6本の遺伝子はPR8株由来のプラスミドを、Verocellに同時にトランスフェクションし、更に3つのRNAポリメラーゼ遺伝子とNP遺伝子をコードするプラスミドをトランスフェクションした。

ここから回収されたウイルス粒子について、各遺伝子分節の塩基配列、HAの抗原性を解析し、計画通りのウイルスであることを確認した。

更に、WHOの基準に沿って、発育鶏卵、ニワトリ、マウス、フェレットに対する病原性が弱毒型となっていることを確認した。

このような条件を満足するウイルスをワクチン製造用のプロトタイプウイルスとした。

(2) 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。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試験までは、特許料は請求しない。(2) 第2相試験以降および製造・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。

日本における特許の承認は未だ行われておらず、我が国での対応が急がれる。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となる。また特許料を支払うことになった際には、その費用は誰がどの様に負担するのかを決める必要がある。実際にはワクチンの最終価格に上乘せされることになろう。

(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。

この解決のために、MDCK細胞およびVerocell細胞を用いた新たなトランスフェクション方法の改良がなされ、良い結果が得られた（河岡分担報告書参照）。

(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。もしこれが受け入れられると、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 ワクチンや B 型肝炎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 から 1/10 にまで減らすことが可能であり、新型インフルエンザの際のワクチン供給においては、非常に望ましい戦略である。

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。そこで、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。

そこで、2003年に香港の患者から分離された

H5N1 型ウイルスに対する全粒子ワクチンを試作し、リン酸アルミアジュバントの添加、不添加ワクチンを作製した。これをマウスに投与し、強毒の野生株に対する感染防御免疫の誘導を検討した。

その結果、2～4 週間隔で 2 回接種を受けたマウスは、高い血清中和抗体を獲得し、致死感染に対しても完全に感染発症防御出来た。更に、このような強い免疫を誘導するためには、アジュバント非添加に比べて約 1/10 の抗原量で十分であることが示された。

(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、国内にはこのような条件を満足する施設は存在しない。そこで、このよう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。

この目的のために、必要な施設の条件を検討し、予算要求のための根拠を作製した。

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、非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る。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決定して、幅広い選択肢を検討した。その結果、全粒子ワクチンを基本とし、アルミアジュバントの添加および無添加のワクチンを検討することが現実的であるとの結論を得た。

H5N1型高病原性鳥インフルエンザの流行が拡大する中で、新型ワクチンの緊急開発と製造承認の取得は緊急を要する最重要課題である。そこで、H5N1型に対する新型ワクチン開発と実用化を、国の共同プロジェクトと位置づけ、国立感染症研究所、厚生労働省血液対策課、審査管理課、結核感染症課、医薬品医療機器総合機構および細菌製剤協会ならびに国内4メーカーが協力して緊急に実施することとなった。この共同研究計画案とその実施計画について、多くの会議を持ち、迅速かつ確実に計画を進めることとなった。

そこで、まずRGを用いて作製したウイルスを用いて、GMPに則って全粒子型の試験ワクチンを製造した。更にこれに、アルミアジュバントを添加した試験ワクチンを試験製造した。実際には、国内ワクチンメーカー4社において、同一の製造用シードウイルスを用いた同一規格のワクチン製剤を製造した。

この試験ワクチンについて、GLPに準じた非臨床試験を計画した。必要かつ十分な試験項目に関して、上記の各専門部署を検討して合意を得た上で、三菱安全科学研究所に委託して、非臨床試験を実施した。その結果については、現在解析中である。

この非臨床試験の成績を基にした第1相+第2相の臨床試験を企画し、試験方法の詳細について検討を進めている。

(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。この様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、総合機構においても、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ある指摘されており、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、十分な余裕を持つ

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. 地球レベルでの危機対応としての WHO 等との国際協力

(1) パンデミック準備・対策計画のチェックリスト

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(未定稿)に基づいて、各国のパンデミックプランに対するチェックリストを作製し、これを公表した。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。

(2) ベトナム、カンボジア、中国、モンゴル、韓国、台湾、インドネシア、インドに対する技術支援および国際協力。

東南アジアを中心に流行が拡大している H5N1 型鳥高病原性インフルエンザに関して、WHO の世界インフルエンザ計画に参加し、診断ガイドライン、検体採取及び送付ガイドライン等の策定を行った。また、これらの国から多数の検体の送付を受け、ウイルスの分離、抗原解析、遺伝子解析を行って、当該国および WHO へ結果を還元した。

また、5 月には WPRO および SEARO 諸国に対する新型インフルエンザ診断技術とサーベイラン

スに関する教育ワークショップを開催し、その後も個々に技術支援体制を構築した。

またベトナム、インドネシア、インド、中国の試験研究機関へ専門家を派遣し、現地における技術指導を行った。

E. 結論

(1) 我が国における新型インフルエンザ対策の基本方針案の提言し、厚生労働省における新型インフルエンザ検討会において検討に付され、報告書としてまとめられた。更に、これに沿って実際の行動計画案を検討し、国の新型インフルエンザ準備計画の策定を進めた。

(2) WHOの指示に基づく緊急対応として、ベトナムの患者から分離したH5N1型ウイルスを、リバースジェネティクス操作によって弱毒化を図り、高増殖性の遺伝子分節再構成ウイルスの作製を行った。これを用いて、ワクチン製造用原株の開発、製造を行い、さらにアルミアジュバント添加試験ワクチンの製造を行った。これについて、動物実験レベルでの効果を確認した。国内メーカーと協力して、非臨床試験を計画し、実施した。

(3) 国内および国際的な抗ウイルス剤備蓄計画の策定を提言し、またその推進のための科学的根拠を検討した。また、WHOを協力して、薬剤耐性ウイルスの国際的モニターを行った。

(4) WHOインフルエンザ研究ネットワークおよびベトナム、中国、タイ、インドネシア、インド、モンゴル等との国際協力、緊急技術支援を行い、新型インフルエンザ対策に関する指導の役割を果たした。

F. 研究発表

1. 発表論文 なし
2. 学会発表 なし

H. 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

参考資料

WHO : National and International Measures Before and During Influenza Pandemic, 2005

WHO : Influenza Pandemic Preparedness Checklist, 2005

Guidance for the timely sharing of influenza viruses/specimens with potential to cause human influenza pandemics , 2005

Availability of H5N1 prototype strains for influenza pandemic vaccine development, 2005

WHO Guideline for the development of reverse-genetics based influenza vaccines, 2004

Estimating the impact of the next influenza pandemic: enhancing preparedness , 2004

Assessment of risk to human health associated with outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in poultry, 2004

厚生労働省：新型インフルエンザ対策小委員会報告書, 2004

平成16年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

動物インフルエンザサーベイランス体制の検討

分担研究者 喜田宏 北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座 教授

研究要旨：動物インフルエンザのサーベイランスは、その本来の宿主である動物における疫学情報が得られるだけでなく、ヒトの新型インフルエンザの出現予測にも有益な情報が得られる。本研究においては、継続実施されている動物インフルエンザのグローバルサーベイランスの遂行だけではなく、分離保管されているウイルス株の系統的な保存を行い、診断用抗原やワクチン候補株として利用を目的とする。2004年度は、日本、中国、オーストラリアにおいて渡りガモ、およびミズナギドリからのウイルス分離を試みた。2,719検体のカモの糞便から65株のインフルエンザウイルスを分離同定した。これらの分離株にはH5亜型のウイルスも含まれていた。遺伝子解析および抗原性解析の結果、これらのウイルスは2004年に日本を含むアジア諸国で発生した高病原性鳥インフルエンザの原因ウイルスとは異なる弱毒ウイルスであることがわかった。また、国内の動物検疫所でアヒル肉から分離されたウイルスが高病原性鳥インフルエンザウイルスであることを確認した。このウイルスはカモにおいても高率に全身感染し、強い神経病原性を示すことがわかった。また本サーベイランスのネットワーク拡大のために、国内外の機関に対する技術指導を継続して行った。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスに感受性がある動物としては、ニワトリ、カモ、七面鳥、馬、豚、ミンクなどが報告されている。また、ヒトを含めたすべてのインフルエンザウイルスの遺伝子の供給源は、カモなどの野生水禽であることが今までの研究から明らかにされている。これらのことから、動物インフルエンザのグローバルサーベイランスを実施し、得られた情報やウイルス株を動物やヒトのインフルエンザの流行状況の把握や診断抗原として利用する。また本グローバルサーベイランスの拠点拡大のための技術指導を行う。

B. 研究方法

日本、中国、オーストラリアにおいて渡りガモおよびミズナギドリの糞便を採取し、ウイルス分離を行った。分離されたウイルスは定法によりHAおよびNAの亜型を同定した。これらのウイルスはHAおよびNAの亜型に基づいて系統保存した。サーベイランスで野鳥から分離されたウイルスのうち、H5亜型のウイルスに関してはHA蛋白に対するモノクローン抗体を用いた抗原解析を行った。また、これらのウイルスのHA遺伝子の塩基配列を決定し、HA開裂部位のアミノ酸配列を解析した。また、2004年日本国内で分離された株を含むH5亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス

のHA遺伝子の塩基配列を決定し、野鳥から分離されたH5ウイルスとの関係を分子系統解析により明らかにした。

動物検疫所でアヒル肉からインフルエンザウイルスが分離された。このウイルスのニワトリ、およびアイガモに実験的に接種し、病原性を確認した。なお本動物実験は、北海道大学大学院獣医学研究科BSL-3動物実験施設において実施した。

動物インフルエンザウイルスのサーベイランスの拠点を整備する一環として、WHO動物インフルエンザ診断とサーベイランスに関するトレーニングコースを北海道大学で主催した。

C. 研究結果

2,719検体の渡りガモおよびミズナギドリの糞便から65株のインフルエンザウイルスを分離同定した。これらのウイルスのHA亜型はH2、H13、H14を除く12の亜型に、NA亜型はN1からN9のすべてに区分された。分離されたH5およびH7亜型のウイルス株のHA開裂部位に塩基性アミノ酸の連続はなく、HAおよびNAの抗原性および遺伝子配列は、近年流行している高病原性鳥インフルエンザウイルスのそれとは異なっていた。

HA亜型（15通り）とNA亜型（9通り）の組み合わせから135通りのウイルスを診断用

抗原、およびワクチン候補株として保存予定であるが、本年の野外調査で得られたウイルス株も利用し、現在までに117通りのウイルス株の保管が完了した。これらのウイルスについてはその抗原性、発育鶏卵における増殖性、生体における病原性などをデータベース化している。

動物検疫所で中国から輸入されたアヒル肉からインフルエンザウイルスが分離された。本ウイルスをニワトリに接種し、病原性を確認したところ、本ウイルスは高病原性鳥インフルエンザウイルスと確認された。このウイルスをアイガモに接種したところ、ニワトリ同様に高率に全身感染し、強い神経病原性を示すことがわかった。他の強毒 H5 ウイルスをアイガモに接種した成績と比較した結果、カモに対して病原性を示す株は、脳への伝達・増殖が早いことがわかった。

インフルエンザのサーベイランスの国際連携を強化するために、2004年8月に北海道大学において「WHO 動物インフルエンザトレーニングコース」を19カ国の研修生を迎えて実施した。本トレーニングコースでは世界の著名なインフルエンザ研究者の講義と共に、動物インフルエンザのサーベイランスのための基本時術習得のための実習を行った。本トレーニングコースを機会にインフルエンザのサーベイランスへの意識がアジア地域で向上している。

D. 考察

2004年の国内における高病原性鳥インフルエンザの発生の際にも、継続して行ってきたグローバルサーベイランスから得られる疫学情報が有用であることが確認された。また、国内外の研究者の動物インフルエンザに対する技術サポートを続けることは、世界レベルでのインフルエンザ制圧へ大きく貢献すると考えられる。

E. 結論

動物インフルエンザの継続的なグローバルサーベイランスは、動物とヒトのインフルエンザ対策に有益な情報とウイルス株を得ることができる。本サーベイランスの継続とサーベイランス拠点の拡大が重要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kishida N, Sakoda Y, Eto M, Sunaga Y, Kida H (2004) Co-infection of *Staphylococcus aureus* or *Haemophilus paragallinarum* exacerbates H9N2 influenza A virus infection in chickens, *Arch Virol* 149: 2095-2104.
- (2) Kishida N, Sakoda Y, Isoda N, Matsuda M, Eto M, Sunaga Y, Umemura T, Kida H (2005) Pathogenicity of H5 influenza viruses for ducks, *Arch Virol*, in press.
- (3) Liu JH, Okazaki K, Mweene A, Shi WM, Wu QM, Su JL, Zhang GZ, Bai GR, Kida H (2004) Genetic conservation of hemagglutinin gene of H9 influenza virus in chicken population in Mainland China, *Virus Genes* 29: 329-334.
- (4) Liu JH, Okazaki K, Bai GR, Shi WM, Mweene A, Kida H (2004) Interregional transmission of the internal protein genes of H2 influenza virus in migratory ducks from North America to Eurasia, *Virus Genes* 29: 81-86.

2. 学会発表

- (1) 「高病原性鳥インフルエンザウイルスのカモに対する病原性」岸田典子、迫田義博、磯田典和、梅村孝司、喜田宏 第52回日本ウイルス学会学術集会（2004年、横浜）
- (2) 「野生水禽類から分離されたH5インフルエンザウイルスの遺伝子および抗原性解析」曾田公輔、磯田典和、迫田義博、喜田宏 第52回日本ウイルス学会学術集会（2004年、横浜）
- (3) 「動物インフルエンザのグローバルサーベイランスとすべての亜型ウイルスライブラリー」喜田宏、伊藤壽啓、高田礼人、ムイネアーロン、岸田典子、亀山健一郎、磯田典和、五十嵐寛高、迫田義博 第52回日本ウイルス学会学術集会（2004年、横浜）

H. 知的財産の出願、登録状況

予定なし。

新型インフルエンザのワクチンに関する研究

分担研究者 河岡義裕 東京大学 医科学研究所 教授

研究要旨： 2003 年末から 2004 年にかけて、アジアを中心に高病原性 H5N1 鳥インフルエンザが流行し、タイ、ベトナムではヒトにも感染し、数十人の死亡が報告された。パンデミックの危険性に対処する新たなワクチン開発の必要性から、近年、リバーシジェネティクスを用いたワクチン株の作製が注目されているが、ヒト用ワクチンの製造に使用できる培養細胞には制限があり、世界基準に準拠するのは遺伝子導入効率が低い Vero 細胞のみである。そこで、Vero 細胞を用いて、高率的な弱毒改変型組換えインフルエンザウイルスをリバーシジェネティクス法により作製することを試みた。リポソーム試薬およびエレクトロポレーションを用いて遺伝子導入を行い、培養条件を検討したところ、効率よく組み換えウイルスを作製することができた。すなわち、Vero 細胞を用いても、リバーシジェネティクスによる新型インフルエンザに対するワクチン候補株を効率よく作製できることが示された。

A. 研究目的

2003 年末から 2004 年にかけて、アジアの数カ国にて高病原性 H5N1 鳥インフルエンザが大流行し、日本においても、山口、京都の養鶏場および大分のチャボでの感染が確認された。タイ、ベトナムではヒトへ感染し、両国合わせて 40 人以上が死亡した。幸いパンデミックには至っていないが、2004 年末から 2005 年のシーズンにかけても高病原性 H5N1 鳥インフルエンザは流行しており、カンボジアでもヒトへ感染し、1 名の死亡が報告されている。高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの拡大によるパンデミックウイルスの出現が危惧されている昨今、パンデミックの危険性に対処する新たなワクチン開発として、リバーシジェネティクス法による弱毒改変型組換えウイルスの作製が注目されているが、遺伝子導入効率の高い 293T 細胞等を用いたヒト用インフルエンザワクチンの製造は認可されていない。世界基準に準拠するのは WHO により認可された Vero 細胞のみであるが、Vero 細胞は、遺伝子導入効率が低く、また、ウイルス蛋白質の発現効率が低いため、効率的にウイルスを作製する方法の確立が必要である。そこで、ヒト用日本脳炎ワクチンの製造基材として承認見込みとなっている化血研 Vero 細胞を用いた効率的なワクチン株の作製を試みた。

B. 研究方法

A/Yamaguchi/7/04(H5N1)の HA および NA 分節をリバーシジェネティクス用 pPol I プラスミドにクローニングした後、HA の開裂部位配列 (RERRKKR) を三種類の弱毒型配列に改変し

た (----RETR, ----TETR, あるいは IETR)。これら改変 HA および NA と、それ以外の遺伝子が A/Puerto Rico/8/34 (PR8; H1N1)由来のウイルスを、ヒトワクチン作製が可能である化血研 Vero 細胞を用いてリバーシジェネティクス法により作製した。リポソーム試薬またはエレクトロポレーションによるトランスフェクションを行い、また培養条件の検討を試みた。ウイルス作製の効率は培養上清のウイルス価により評価した。

C. 研究結果

リポソーム試薬を用いた場合では、トランスフェクション後の培養時間が 2 日では、ウイルスの作製効率は安定しなかったが、培養時間を 4 日に変更し、さらにトランスフェクション 24 時間後にトリプシンを添加したところ、培養上清に、常に $10^{6.8}$ - $10^{7.5}$ EID₅₀/ml (50%発育鶏卵感染価) のウイルスが産出された。また、エレクトロポレーションの場合も同様の条件で培養したところ効率よくウイルスが作製された。(> $10^{6.5}$ EID₅₀/ml)

D. 考察

現在、培養細胞を用いたワクチンを生産する上で Vero 細胞を用いて、いかに効率よくワクチン株を作製するかが課題であるが、その課題を克服することができた。

E. 結論

化血研 Vero 細胞を用いても、リバーシジェネティクス法により、効率的に弱毒改変型組