

康被害や社会経済的な被害は出ないだろう述べた。これに対して、米国も同じ見解であり、渡航制限等は行わない方針が示された。

午後4時から、予定を一日繰り上げて、第2回 IHR 緊急会議が招集された。前回から2日間に、米国 CDC が派遣した調査団によって、メキシコでの少なくとも3月中旬から H1N1 インフルエンザの感染持続拡大起きていることが明らかにされ、時間的にも既に5~10世代にわたって感染伝播が起きていること、従って、既に数万人を超える感染者の発生が推定されること、100名を超える若年成人の死亡者の多くについては H1N1 ウイルス感染との因果関係は明確ではないが、少なくとも高齢者に比較して若年成人に健康被害が多いことなどが明らかにされた。従って、この時点で、メキシコを対象としたフェイズ4の認定は妥当なものと判断された。また、健康被害は当初報告された状況よりも比較的軽度と考えられるが、未知数が多く、途上国における状況を考慮すると、「中程度」であろうとの WHO の判断を支持することとした。また、感染拡大開始から1ヶ月以上を経過しているため、既に他の国へも感染が拡大している可能性も高く、渡航制限や渡航自粛は課さないとの方針が支持された。

一方、米国、カナダについては、メキシコからの入国者を起源とする感染者の増加が認められており、事前対応としての対策が執られているが、国内での継続的なヒト-ヒトの感染伝播拡大は、未だ確認されておらず、フェイズ5への格上げは時期尚早と判断された。一方、メキシコからニュージーランドへ帰国した高校生の間で数人の感染患者が発生していること、韓国や香港でも北米から入国した疑似患者が発生していることから、世界的な感染拡大も時間の問題であるとの認識で一致した。今後数日以内に米国、カナダのどちらかの国で、国内における継続的なヒト-ヒト感染伝播が確認された段階で、フェイズ5へ移行することが妥当であると予め同意された。

14) 2009年4月28日(火)

午前中は、引き続き WHO 国内インフルエンザセンターの緊急対応計画に関する作業部会会議が開催され、今回の新型インフルエンザに対応した緊急対応計画の改定作業を分担して進めた。

一方、昼休みに開催された GISN 定期電話会議では、各センターの準備進捗状況が共有され、必要な材料、試薬等の作成、分与、交換に関する分担、計画が決められ、効率よく GISN 全体での緊急診断検査体制の構築が図られることとなった。これに関しては、感染研は主に WPRO, SEARO 地域を中心とした多くの途上国を分担することになったが、それに応じて、PCR 用の試薬を追加発注して準備を進めた。また、緊急に実施すべき研究課題については、昨日の指示内容について伝え、同意を得た。

さらに、今回のウイルスの命名についての議論が起こった。これは、ブタ由来のウイルスであるが、ブタを意味する名称は使用しないようにとの米国の養豚業界から要求がオバマ大統領から伝えられたものであり、一方では、ブタを不潔視するイスラム世界では、ブタ由来ウイルスに感染した場合には社会から差別されるので、ブタを意味する言葉を避けろというものであった。

WHO 本部からは、季節性 H1N1 と全く同じ命名法を取るようにと指示がなされたが、GISN からは、季節性ウイルスとの区別がつかないと現場で大きな混乱がおこるので、何か記号を加えて区別がつくようにすることで妥協が図られた。(この問題は、その後、pdm をいう記号を最後に加えることで解決した。またパンデミックの名称については、過去のスペインインフルエンザや香港インフルエンザなどの命名とは異なり、ブタ、メキシコ等の使用は避け、単に pandemic (H1N1)2009 と表記することとなった。)

一方、ジュネーブ滞在中は連日、朝晩はホテルの前からロビーや食堂の中まで、昼間は WHO 本部ビルの入り口から廊下にかけて、20名を超える日本の報道関係者が常に待機しており、取材攻勢

がなされた。東京では新型インフルエンザ計画に沿って情報提供を一本化したために、詳細な最新情報や適切な説明が入手できないため、ジュネーブで情報を掴めとの指示がなされていた。しかし、通行人や WHO にも迷惑を掛けていることから、一部報道機関の最高責任者や現地記者クラブの申し入れに応じて、ジュネーブ外交代表部の大使が、午後 6 時から代表部で合同記者会見を準備してくれた。

東京の許可を得た上でおこなった合同記者会見には、40 名を超える内外の報道関係者が参加した。WHO の対処方針とその根拠について説明するとともに、これまでの GISN および WHO 幹部との意見交換から得られた疫学情報、ウイルス情報とその解釈を中心に説明した。ウイルス学的な解析結果からは、今回の新型インフルエンザは H5N1 とは異なって、典型的な弱毒型ウイルスによるもので、強毒性を規定する遺伝子は検出されない。ヒトにおける病気は季節性インフルエンザと同様の呼吸器疾患に留まる。今後スペインかぜのように病原性が増強する可能性は低く、タミフル等の抗インフルエンザ薬が有効なので、健康被害の程度も最悪でも 1957 年のアジアかぜ以下であろうと予測した。メキシコにおける若年成人の高い致死率については、医療機関を受診しない多くの軽症患者が報告されていないので、実際の致死率は 1% 未満になるのではないかと推測した。ただし、ニューヨークやカナダでも高校生の患者が多いことが心配だが、H5N1 やスペインかぜなどの最悪のシナリオを想定した厳しい対応は必要なく、却って社会・経済的にマイナスの影響が心配される。従って、健康被害と社会的影響に対する十分なりスク評価を行い、過剰で不必要な対応を避け、バランスのとれた柔軟な対応が必要であると結論付けた。これらのメッセージは、既に出国前から厚労省などにも何回も伝えたものであったが、日本における事件報道ともいえる騒々しい雰囲気から見ると、かなりの違和感を持たされたようである。

東京からは、この合同記者会見の内容をテレビニュースや新聞がかなり正確に報道しているようで、国民の多くは状況を理解して落ち着いているとの報告がきた。

15) 2009 年 4 月 29 日 (水)

WHO 国内インフルエンザセンターの緊急対応計画に関する作業部会会議の最終日であったが、昨夜 WHO がパンデミック警戒レベルを 4 に上げたことから、参加者である各国の国内インフルエンザセンター代表は、急きょ帰国して検査体制の準備をする必要が出てきた。そこで、会議の日程を繰り上げて、午前中で終了することとし、議事録の概要と提言を纏め、各委員の同意を得た上で WHO に提出した。

一方、参加者の多くから各国における具体的な H1N1 に対する準備対応について個別に相談を受け、各国の状況に応じた検査体制の準備・対応について助言を与え、必要なプロトコールや試薬などの支援を緊急に提供することを約束した。これについては、東京に連絡し、準備が整い次第、必要な支援を行うように指示を与えた。

昼休みは、GISN の定期電話会議に参加した。北米から感染はさらにヨーロッパ、アジア等へも拡大していることが起きらかになっているが、現時点では感染者はすべて北米からの入国者であり、2 次感染は確認されていない模様である。世界的な拡大な時間の問題であり、もはや国境監視の強化よりも国内での感染拡大に対する対処・感染患者への適切な医療の提供を急ぐべきであるとの認識で一致した。感染研における緊急対応も予定通りに進んでおり、検査についても 24 時間体制で全所的対応が整備されつつあった。

さらに 13 時から、第 1 回 WHO H1N1 ワクチン品質管理専門家会議 (12 名) の電話会議が開催され、これに直接参加した。ワクチン株の選定、シードウイルスの作製、高増殖株との交雑体の作製、リバーシジェネティクスの使用。アジュバントの評価、プロトタイプパンデミックワクチンの

承認に基づくモックアップ戦略。臨床試験の必要性、承認手続き、力価測定のための方法および変法、標準品の作製と規格化、など、ワクチンの品質管理に関する問題点が提案され、それぞれについて議論がなされた。これらについては、ワクチンメーカーの事情等も考慮する必要があるため、国際製薬協会 IFPIA との緊密な調整を図ることが同意され、さらに各国における状況と方針を急いで整理することが決まった。また、5月14日に拡大H1N1パンデミックワクチン会議(電話会議)の開催が決まった。

これに関しては、直ちに厚労省の担当者に伝え、医薬品総合機構との連絡を取って、日本としての対応方針を固めるように提言した。

午後3時からWHOは、WHOの常設の委員会に加えて、世界各国のインフルエンザ専門家など200名を集めて、ブタ由来のH1N1インフルエンザに関する情報・意見交換電話会議 Scientific Meetingを開催した。これまでの経過が説明され、さらに米国ニューヨークでは、メキシコからの第1例患者(複数)を起点にして、感染伝播が継続拡大していることが示され、フェイズ5への条件が揃ったことが報告された。参加者には基礎科学者の参加が多かったが、インフルエンザの変化、動向については予測できない事態が起こる可能性が高いことから、早めに十分な対応を進める必要が強調された。

その一方で、強い対策の実施は、社会機能に対して大きな影響を与え、特に不況下の現在、先進国のみならず、途上国の経済状況にも悪い結果をもたらす可能性があるため、WHOの勧告には、健康問題以外にも十分な配慮をすべきであるとの意見も出た。特に、地理的な拡大を指標してフェイズ4, 5, 6を規定するWHOパンデミック計画ガイドライン改定版の方針を、今回のような比較的軽微なパンデミックに対して機械的に適用した場合には、マイナスの影響が強い。従って、フェイズの認定とは別に重篤度(severity)を指標とするパンデミックの格付けをするか、フェイ

ズの定義を変えるべきとの意見も出された。これに対しては、ゲーム途中でルールを変更することは公正ではないとの反論もあった。

WHOとしては、Severityといっても、その概念、各段階の定義、指標の取り方と評価方法、世界レベルでの同時性、均一性など、様々な要因が複雑に絡み合うため、短時間でこれらを整理して、フェイズ格上げへの緊急対応の代わりに適用することは、時間的にも無理があるとの見解であった。この会議は、情報共有と意見交換が目的であり、何らかの決定を出すものではなかったため、これらの意見は今後検討することとなった。

その後、午後8時から、事務局長による記者会見が行われ、北米における複数国における継続的な感染拡大が確認されたことから、パンデミック警戒レベルを5に上げることが発表された。この際、今回のパンデミックは、季節性ウイルス並みの比較的病原性の低いウイルスによるものである。H5N1で想定される状況に比べて、その健康被害は非常に低いと想定される。しかし、若年者と中心に重症患者や死亡者も出ており、一部の国では準備・対応は不十分であるため、軽度のパンデミックではなく、中程度のパンデミックであろうと考えられるため、十分な準備を進める必要がある。

一方で、今後流行は世界的に拡大することが予想されるが、H5N1で想定される壊滅的な状況にはならないので、冷静に準備を進めてほしい。特に、感染患者の海外渡航自粛を除き、一般の旅行者の出入国制限、渡航自粛など国際移動に関する制限をしないように勧告した。これは、今回の新型インフルエンザによる健康被害、社会経済への被害予測と、パンデミック計画の厳しい実施に伴うマイナスの効果とのバランスを図る必要があることを述べたものである。パンデミック計画を機械的、硬直的に実施することを戒め、柔軟性を以って、もっとも効果的、効率的な運用を図ることが強調された。

これらについては、適宜、非公式メール、電話

連絡によって、厚労省の担当部局に連絡し、確認の返事をもらうように努めた。一方、ジュネーブ本部に厚労省から派遣されている外務省職員と緊密に連絡を取り、報告すべき内容について、専門的な問題で誤解のないように検討した。従って、詳細な公電、非公式メール、電話連絡等によって、これらの情報はすべて本省に伝達されているはずである。

しかし、本省における指揮系統が必ずしも完全に機能していないようで、同じ質問が別の部署から何回もなされ、こちらから発信した情報が共有されていないとしか考えられない事態が多発した。特に、携帯電話による連絡を共有することはほぼ不可能であることが分かった。他方、本省内部で共有されているはずの情報は、ほとんどこちらには届いておらず、日本政府、厚労省の方針について発言をすることは不可能であった。

16) 2009年4月30日(木)

急きょ参加を取りやめた室長の代役も兼ねて、WHO インフルエンザ PCR 診断法標準化作業部会会議に参加し、議長を務めた。当初計画していた H5N1 に加えて、新型 H1N1 の診断系の開発、評価に主な議論が移った。開発が先行している米国 CDC からは、リアルタイム PCR 用プライマーセットをすべての加盟国に分与可能とすると説明があったが、民間企業が転用しないようにプライマー情報のパテントを申請中との報告があった。これに対して感染研は、それよりもプライマーの塩基配列情報を速やかに公開し、誰でもどこでも検査ができるようにすべきであると主張し、アトランタ CDC の責任者を直接電話で説得した結果、数時間後に公開されることになった。一方、感染研は新たに設計したプライマーセットを報告したが、高額な機器を使用しない従来の PCR 法のために設計したプライマーは、途上国からは非常に歓迎された。(これらは WHO の HP で公開された)。

昼休みには GISN の定期電話会議があり、スベ

インや英国などヨーロッパにも感染が拡大している状況が共有された。世界各地で分離されたウイルスは遺伝的、抗原的には非常に均一であり、半年くらい前にヒトの世界に侵入したものと推定された。

ワクチン開発についても様々な議論がなされた。ワクチン株としては、抗原的に均一であることから、最初に分離されたカリフォルニア株をプロトタイプにすることには異議はなかったが、発育鶏卵分離株であることが必要なので A/California/7/2009(H1N1)が適当であろうと提案し、同類似株とすることが全員によって合意された。今後、高増殖性の遺伝子交雑体の作製、リバーシジェネティクスによる交雑体の作製、標準抗原、標準抗血清の作成などが、具体的な問題となる。

一方、WHO バイオセフティ部門が、今回の H1N1 ウイルスを BSL3 に指定したために、BSL3 施設を持たない多くの国においてウイルス分離及び解析が不可能となっている。さらに、ワクチン製造や診断薬開発・製造においても、通常の製造施設では対応不可能である。そこで、BSL2 とするべく戦略が検討された。動物感染実感においては、新型ウイルス野生株は季節性 H1N1 ウイルスに比較して若干肺病原性が高いので、弱毒性の高増殖性株 PR8 との交雑体は、野生株よりも低くなるのが期待でき、その場合には BSL2+ の対応が可能であろうとの議論を行った。

これに対応して、国内においても、検査診断、サーベイランス、ワクチン開発・製造を可能にするために、今回の H1N1 ウイルスを速やかに BSL2 に指定する必要性と、そのための戦略の検討を感染研担当者に指示した。

午後は、WHO 事務局長およびワクチン・生物製剤部長の依頼で、Marie-Paule Kieny 部長と日本の H1N1 パンデミックワクチンの開発、製造に関する情報交換を行った。WHO の方針としては、パンデミックワクチン製造株の準備ができるまでは、北半球向けの季節性ワクチンの製造を行い、

7月頃から新型ワクチンに切り替えることを考えている。早ければ9月末から供給できるようにしたい。すなわち、南半球における第1波には間に合わないが、北半球の本格的シーズン前には、供給が開始できるようにしたい。欧米諸国だけでも、必要量を満たすには来年の6月までかかる見通しである。日本における製造能力と製造計画はどうか？また、来月のWHO総会前に、ワクチンメーカーのトップを呼んで、国連事務総長とWHO事務局長から、新型ワクチン増産への協力とWHOへの寄付を依頼することになっているが、日本はどのように対応できるか？

これに対して、今回のH1N1ウイルスは弱毒型であり、健康被害は季節性インフルエンザ程度であると予想されるので、H5N1とは異なって、ワクチン政策は決定的な役割を持つものではない。ワクチン製造株の開発には6週間程度かかるので、それまでは季節性ワクチンの製造を進めることは妥当だが、同じ製造ラインで製造する場合には、切り替えの時間的なロスを最小限度にするような計画が必要である。

一方、ブタ由来のH1N1であるので、H5N1とは異なって、通常のウイルスと同程度の免疫原性があると予想されるので、アジュバント添加は必須ではない。欧州では、最悪のシナリオであるH5N1に対するパンデミックワクチン(新アジュバント添加)をプロトワクチンとして承認を得ているが、今回のH1N1に対して同じ剤型のモックアップワクチンを作ることには、慎重であるべきだ。まず、今回のワクチンには必ずしも添加が必要ではなく、安全性が十分に検証されておらず、使用経験が殆どない新規アジュバントを、健康被害が比較的軽度と予想される今回のH1N1に導入する必要があるのか否か？抗原量を節約して多くの人に供給できる可能性があるが、高価格であり、途上国を対象とした大量供給計画に現実性があるのか？これらに対するリスク評価とリスク・ベネフィットのバランスを十分に検討すべきである。個人的には、安全性で実績のある季節性

ワクチンと同じ剤型のワクチンで対応すべきであると考えている。

また、CDCの報告では、高齢者を除くとほとんどの人は新型ウイルスに対する抗体を持っていないと考えられるが、遺伝子解析からは季節性H1N1ウイルスとの共通する抗原エピトープの存在も推定されるので、殆どの人が交差免疫をプライムされている可能性もある。楽観的ではあるが、この際には1回接種も可能であると予想される。

日本においては、季節性ワクチンと同じ程度の製造効率であれば、頑張れば1年以内に1000億回分以上の製造は可能であり、ワクチン接種率は50%程度であろうから、国内需要には何とか対応できるだろう。しかし、数字上からは海外に提供するほどの余裕はない。途上国へはワクチン製造への技術支援やワクチン配布・接種に必要な資金援助など、現物以外の方法になるのではないかと答えた。この会談内容については、厚労省の担当者へ伝え、国内での検討を依頼した。

一方、国内においては、厚労大臣が、WHOのフェイズ格上げに伴って、今回のインフルエンザを感染症法に基づく「新型インフルエンザ」に指定し、メキシコを対象とした検疫の強化など、法律に応じた措置が執られることを発表していた。その結果、内閣に対策本部、厚労省内に対策推進本部が設置され、緊急対応体制が動き始めたとの連絡が入った。

それに伴って、内閣専門家諮問会議が設置され、その委員指名を承諾するようにとの依頼がきているとの連絡が秘書から来た。この会議は新型インフルエンザ対策計画ガイドラインで決まっているものであるが、会議および委員の目的、役割、権限、責任等が明確になっていない。そこで、これらに関する設置規定、業務細則等を送るよう、厚労省の担当者に対してメールや電話で再三依頼したが、具体的な返事はなく、履歴書と承諾書を急いで出すようにとの依頼が繰り返されるのみであった。

17) 2009年5月1日(金)

東京から、東京時間で午後5時から第1回の対策本部諮問会議を首相官邸で開催するとの連絡が届いていたが、電話参加の準備が出来ないとのことなので、欠席することとなった。その代わり、疾病の症状と国民として気をつけること(外出自粛・集会等延期の内容と期間等)、発症した場合の治療法、ワクチンについて、予め意見を求められたが、対応する時間もなく、このような漠然とした質問には答えようもないので、返答しなかった。

午前9時から、引き続きPCR会議の議事進行を行った。各ラボで開発したプライマーの全てを同時に比較検証する時間的な余裕がないことから、それぞれの提案されたものについて、早急にWHOのHPに公開することとなった。実際の使用は各使用者の判断に任せ、3ヶ月後に再び評価を行うこととした。感染研が提案したプライマーセットもWHOホームページに公開され、国内の研究者や多くの国の診断施設において利用されている。また、WHOインフルエンザ協力センターとして、加盟国の国内インフルエンザセンター(NIC)からプライマー、プローブ、試薬等の供与以来があった際には、無償で提供している。その後、実際の使用経験を踏まえて、プライマーの設計は適宜改定されている。

夜7時15分から記者クラブの要望に応じて、ジュネーブ外交代表部において2回目の合同記者会見が行われた。

フェイズ4へ移行した2日後にフェイズ5に格上げした理由とその背景等を説明した。また、WHO GISN としての対応状況、今後の計画についても説明した。

フェーズが6に上がる可能性については、技術レベルの職員は既にフェイズ6だと主張しているが、WHOは慎重な検討をしており、今日明日でフェーズが引き上げられる可能性はない。最低でもヒト-ヒトの3次感染(3世代)が持続的に行っていることが確認されるには数週間以上かか

る。そもそも航空機による高速移動の時代に、1つの地域か(フェーズ5)、2つの地域か(フェーズ6)という分類にはあまり意味が無く、フェーズの定義は改訂の必要がある。

ヨーロッパで市中での持続的なヒト-ヒト感染が確認されれば、フェーズ6に引き上げるとの意見もある。しかし、H1N1ウイルスが弱毒性であることから、感染が拡大しても大部分は治療せずとも回復すると考えられる。そうであれば、フェーズを引き上げて対策が強化されることによる経済・社会的デメリットの方が大きいという判断が働き、フェーズを上げないということもあり得る。ただし、その場合、WHOの対応が後手に回ったと批判されることも予想される。したがって、フェーズは6に引き上げるが、国境封鎖や渡航制限はしない、という条件を付けるという方法を取ることもあり得る。

今回のH1N1ウイルスに対してヒトは殆ど免疫がないので、感染したらある程度は重症化することもあり得るが、H5N1鳥インフルエンザウイルス(強毒性)と異なり、H1N1はそもそも弱毒性であり、これが強毒化するような遺伝子の変化は確認されていない。1918年のスペインかぜウイルスが弱毒型であるにもかかわらず大きな健康被害が出たのは、サイトカインストーム(生体防御タンパク質の過剰産生)によると考えられているが、今回同じことが起こるという証拠は現時点ではない。ただし、今回のH1N1ウイルスが強毒化する可能性については完全には否定できない。

ウイルスNA遺伝子の塩基配列から、タミフルとリレンザは有効であると予想されていたが、組織培養での研究によっても酵素活性を抑えることが判明した。ただし、季節性インフルエンザに対する有効性と同一程度(1日症状の期間を短くする程度)で、特効薬というわけではない。

今回のH1N1インフルエンザは高齢者での患者が少ないが、いったん発症すると高齢者や基礎疾患患者では重症化したり死亡する危険が高くなるようだ。メキシコでの致死率1-2割(メキシ

コ当局の発表による死亡者・発症者の計算に基づくものであり、WHO の確定ケースに基づくものとは異なる。) という数値は異常 (通常のインフルエンザは人口 10 万人のうち、死亡が 1-2 人。1918 年のスペイン風邪は発症者の中で死亡した人の割合が 2%、人口の割合でいうと 1%。)。実際の感染者数をもっと多い可能性があり、実際の重症化・致死率の割合はもっと低いと考えられる。

H1N1 インフルエンザにかかった場合の個人の対処法については、ハイリスクの患者ではなるべく早く医療機関を受診する必要があるが、現時点のウイルスであれば、普段健康な成人であれば、重症化のサインがない限り、それほど神経質になる必要はない。

H1N1 ワクチンは先進国メーカーが主な製造者であり、製造能力は 20 億ドーズ (一人 2 回接種が必要とすれば 10 億人分)。仮に、これを人口比で公平にすべての国に分配するとすれば、日本国内で生産した分を途上国のために放出するということが可能であるのか。一方で、ワクチンを途上国に渡さず先進国で独占したら、例えば今後インドネシアが H5N1 のウイルスを提供することを拒否するといった影響があるかもしれない、ワクチンへの途上国のアクセスについて、WHO がどうリーダーシップを取っていけるかが問題。

一方、国内における対応については、WHO のフェイズ 4 への移行に伴って、対策本部、対策推進本部が設置され、空港における検疫強化など様々なパンデミック計画が実施されているとのことであった。それらに対する意見を問われたが、こちらには全く情報は来ておらず (共通メールリストから削除されていたことが後から判明し、この状況は現在続いている)、却って記者側から説明を受ける状況であった。

SARS とは異なって、インフルエンザでは発熱前日の潜伏期からウイルスを排泄して感染源になるので、入国の際に感染者をすべて見つけるのは不可能である。国内への侵入リスクを下げる意義はあるが、軽症者が多数を占める今回の H1N1

では、旅行者の不便を効果のバランスを考えてあまり厳しい対応はすべきではないだろう。むしろ、既に 1ヶ月前からメキシコから国内に侵入している可能性もあるので、国内における感染拡大に対する対応を先行させる必要であろうと述べた。

いずれにしても、感染症法に規定された「新型インフルエンザ」に指定され、最大限の対応を執ると宣言された以上、今後不必要な過剰対応が執られ、社会的な混迷が生じる可能性がある点を指摘し、柔軟な対応の必要性を強調しておいた。

ワクチンについては、WHO GISN を中心として、ワクチンメーカーとも協力しながらワクチン株の開発を進めているが、最短で 3 週間後に最初の候補ウイルス株が出来ると期待している。6 月中旬には国内でも新型ワクチン製造の準備が整うと予想しており、既にその準備を開始していると説明した。(台湾からもワクチン製造株の提供が依頼されてきたが、前向きに協力すると返答した)。

厚労省に設置された対策推進本部には、急きょ各部署から大勢の職員が集められたが、これまで 2 年間にわたって検討されてきた新型インフルエンザ対策の討論経過や結論、問題点、未解決点などが共有されているとは考えられず、また今回の新型インフルエンザに対するリスク評価も検討されている様子もないことから、今後の緊急対応において様々な齟齬が出るのが懸念された。

18) 2009 年 5 月 2 日(土)

ジュネーブ滞在中は、時差の関係から、夜の間も頻りに日本から携帯電話が掛かってきたので、連日睡眠不足であったが、当初の予定通り午前中の便でジュネーブを出発し、翌日帰国した。

19) 2009 年 5 月 3(日)

午前中に帰国し、直ちに研究所と連絡を取ったところ、昨晚遅くに米国 CDC からカリフォルニア株 (MDCK 由来の 4 と発育鶏卵由来の 7) が到着していた。連休中で手続きが遅れた由。

既に指示してある通り、直ちにウイルスのシー

ドストックを作製するとともに、塩基配列および抗原性の確認をおこなうこと。そのうえで、PCR 診断キットの感度検証および陽性コントロール作製、ワクチン株の作製（リバースジェネティクスによる）、動物感染実験による病原性の確認、ヒト血清を用いた抗体保有状況の検索を、分担して進め、WHO GISN の役割を果たすことを指示した。

20) 5月4日(月) 20:00~22:00 WHO GISN 定期電話会議参加

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。

21) 5月5日(火) 11:00~ 内閣諮問会議打ち合わせ会

内閣諮問会議への初めての参加であった。内閣官房危機管理室が中心になって仕切っていたが、厚労省との関係が不明確であった。

第1回会議で検討された基本方針案についての検討がなされたが、国内状況に関する詳しい説明はなく、細かな字句の修正などで、本格的な討議はほとんどなされなかった。

20:00~21:45 WHO GISN 定例電話会議

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。また、来週 WHO 総会の前に開催予定の IGM（インフルエンザ検体および便益の共有に関する政府間会議）の見通しについて討議され、WHO GISN 事務局側の説明要員として、感染研と米国 CDC の WHO インフルエンザ協力センター長および NIBSC の担当者が出席することとなった。

22:00~24:00 WHO Ad Hoc Technical Advisory

Consultation on Early Assessment of the Pandemic Severity of Influenza A(H1N1)の電話会議参加。

WHO の現行のフェイズ区分に関して、地域的な広がりのみではなく、健康被害、医療体制への負荷、社会・経済的な影響などを考慮した Severity を指標とすべきではないかとの意見が提起されているため、これに関する検討が行われた。まず、メキシコ、米国、カナダ、スペイン、英国から各国の状況が説明された。次に、ウイルス学について、今回のウイルスは基本的には季節性ウイルスと同じもので、強毒性を規定するシグナルは見つかっていないこと、季節性 H1N1 ウイルスとの交差基礎免疫も期待されること、スペインかぜや H5N1 で推定されるような壊滅的な状況にはならないことを説明した。次に疫学情報の紹介があり、報告されない軽症者が多いこと、北米が出国制限をしない限り今後世界的な感染拡大が起こる、しかし健康被害は香港かぜかアジアかぜ程度になるとうの推定が説明され討議に入った。WHO によるフェイズの宣言は、それに応じた各国のパンデミック計画における対応が機械的に実施される可能性が高いことから、社会経済に与える影響は極めて大きい。地理的な拡大のみで機械的にフェイズを規定することは、現状において必ずしも適当ではない。しかし、severity を構成する多くの要素をどのように組み合わせるのか、被害算定をリアルタイムに評価することは困難である、被害状況は地球レベルで同時進行ではない、ゲーム途中でのルール変更は望ましくない、などの意見が多数を占め、現在検討されている severity については現実的ではないとの結論となった。しかし、現行のフェイズには問題があるので、フェイズ6を宣言する際には、過剰対応をしないよう勧告するなどの条件をつけることが必要であるとの意見が多かった。この電話会談の内容については、厚労省対策推進本部に伝えた。

22) 5月6日(水) 20:30~22:30 WHO GISN 定

期電話会議出席

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。

米国 CDC と英国 NIBSC から、ワクチン接種試験に用いた血清パネルにおいて、新型 H1N1 ウイルスに対する抗体を調べた結果、65 歳以上の高齢者の 40%程度が抗体を保有していることが報告された。季節性ワクチン接種後にも抗体価の上昇は認められず、季節性ワクチンの効果は期待できない可能性が示唆された。感染研においても同じ検討をすることとなり、準備を指示した。(新潟大学医学部公衆衛生学の斎藤玲子講師の協力で、同様の調査を実施して同様の成績を得て、WHO および厚労省へ報告した)。

23) 5月7日(木) 01:30~04:30 WHO H1N1 ワクチンに関する臨時技術会議電話会談出席

新型インフルエンザワクチンの開発方針について、関係者 20 名程度を集めて電話会議が行われた。日本からは、感染研インフルエンザウイルスセンター、厚労省監視指導麻薬対策課、医薬品総合機構の担当者が参加した。H1N1 の流行状況、分離ウイルスの性状が説明され、ワクチン株としては A/California/7/2009(H1N1)pdm-like であることが確認された。これについて、高増殖性交雑体の開発が WHO 協力センターなど GISN で行われている。同時に、品筆管理のための標準品の製造方針が決められた。この結果、5 月下旬に最初のワクチン候補株が完成し、6 月初旬にはワクチンメーカーに分与できる見通しが示された。また、野生株を用いたワクチン製造も一部のメーカーで先行すること、EU ではパンデミックワクチンとしてのモックアップ戦略の適用が検討されることとなった。また世界全体での製造量、供給量についての予想が示され、途上国への優先的な提供も提起された。接種優先対象者や接種方式等に

ついては、SAGE で検討することとなった。

また、WHO が弱毒型である新型 H1N1 ウイルスを BSL3 にしたことについて、ワクチン製造現場からは、BSL2 ないし 2+ に格下げされない限り、ワクチン製造は不可能であるとの強い意見があった。これに対して、GISN では PR8 株との高増殖性交雑体についてフェレット感染実感を行い、野生株に比べて弱毒性を示せば BSL を下げることが可能との見解で、この検討を急ぐこととなった。

23:00~翌日 01:00 WHO Scientific Meeting 電話会議参加

第 2 回科学者会議が開催され、その後の状況と今後の流行予測が話し合われたが、全体の解釈としては特に新しいものはなかった。

24) 5月8日(金) 20:00~23:00 WHO GISN 定例電話会議

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。

25) 5月10日(日) 9:00~15:00 内閣対策本部諮問会議による成田赤十字病院視察

カナダから帰国した高校生団体で、感染発症していた生徒およびウイルス検査で陽性者が隔離され、濃厚接触者が停留されたことから、現場視察を行った。その結果、いずれも通常の季節性インフルエンザよりも軽症であり、特に診療を要しない程度であることが分かった。

21:00~23:00 WHO 非公式協力センター長電話会議参加

今回の H1N1 ウイルスについて、遺伝子塩基配列の解析から、発育鶏卵で継代された形跡があり、人工的に産物である可能性を指摘した論文原稿について、WHO 事務局長、世界インフルエンザ計画部門長、IHR 担当者、WHO 協力センター長

による緊急評価が行われた。現時点では論文内容は根拠が希薄で、その結論は支持できないとの結論となった。今後とも、今回のプタ由来ウイルスの起源、出現状況に関する調査、解析を続けることとなった。

26) 5月11日(月) 20:00~22:00 WHO GISN 定例電話会議

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。また、感染者が各国に拡大していることから、フェイズ6の宣言に関する議論もなされた。

27) 5月12日(火) 21:30~23:30 The PCR Working Group follow-up 電話会議参加。

1. Update on newly developed PCR procedures for H1N1
2. Update on HAI and other serology assays and cross reactivity interpretation
3. virus isolation update, MDCK modified technique, Egg inoculation, other cell lines
4. Which assays are ready for web publishing in the diagnostic document (conventional and real time)
5. clarification on the PCR cross reaction issues and interpretation of results
6. other issues as per group discussion

28) 5月13日(水) 20:00~22:00

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。

29) 5月14日(木) ジュネーブで開催される IGM

会議および WHO 総会に出席の為、成田出発

途中、飛行機の機内電話およびチューリッヒ空港からの携帯電話で、途切れ途切れながら、WHO A(H1N1)ワクチン臨時アドバイザー作業部会電話会議に参加した。この会議は、新型ワクチンに関し、WHO の関係委員会の全ての代表を集めた拡大会議であり、毎週1回電話会議を行い、新型ワクチンに関してWHOの政策に助言する会議と位置付けられている。

Ad Hoc Policy Advisory Working Group on Influenza A(H1N1) Vaccines 参加

1. Provide technical advice and support to the WHO Secretariat on identification of essential evidence gaps to inform potential recommendations on the use of Influenza A(H1N1) vaccines, and on possible avenues to acquire priority missing information.
2. Facilitate a review and recommendation on the potential use of Influenza A(H1N1) vaccines (e.g. target populations, target age groups, product formulation, and post-market surveillance) by the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE).

To be time-efficient to bring the most appropriate advice to WHO, it was felt that gathering input of the Expert Committee on Biological Standardization, (ECBS), the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) and SAGE should happen at the same time and that a sequential review by the groups would not be manageable. As a result the Working Group includes representatives from all three advisory committees as well as a few additional experts. The Working Group has started to meet on a weekly basis.

The main purpose of this virtual conference will be to provide an information update and ensure a broad consultation/input to identify all of the major

concerns, issues, and options for the Working Group (and SAGE process) to proceed with its review of evidence and deliberation. In addition to the Working Group members and the WHO staff, a large number of key stakeholders are being invited to join. These include representatives of industry, collaborating centres and essential regulatory laboratories, regulatory agencies, Chairs of regional technical advisory groups on immunization, immunization managers, Chairs of national technical advisory groups on immunization and additional key partner organizations usually invited at SAGE meetings.

In preparation for this teleconference, please find attached an Excel spreadsheet highlighting high level questions that the Working Group will be asked to consider over the coming weeks and months and information needed to help determine answers high level questions as already outlined by the Working Group.

ジュネーブ到着後、WHO 本部の SHOC ルームで世界全体での流行に関する最新情報を得るとともに、ワクチン生物製剤部門を訪れ、本日行われた電話会議の内容の説明を受けた。その後、厚労省および外務省から IGM 会議に参加する職員およびジュネーブ外交代表部職員と、翌日からの IGM 会議の議事進行に関して打ち合わせを行った。

30) 5月15日(金) 9:00~インフルエンザウイルス検体および便益共有に関する政府間会議 (IGM) 参加

2年前から続いているインドネシアによる H5N1 ウイルス検体提供拒否問題について、新型インフルエンザ発生という緊急事態の中で、早急に解決を図るための IGM 会議に呼ばれた。また、続いて開催される WHO 総会会期中に開催予定の最終解決を目指す会議に参加し、WHO GISN を代表して、WHO

インフルエンザネットワークの構成、活動、実情と問題点、さらに、WHO インフルエンザ協力センター、重要品質管理ラボラトリー、国内インフルエンザセンター等の機能と業務について説明を行った。また、質問に応じて、ワクチンメーカー、製薬企業との関係についても説明した。しかし、議論は南北問題をはらんで噛み合わず、平行線をたどっており、解決への見通しは全く立っていない。

その中であって、ワクチンメーカー等とは距離を置き、経済的にも完全に国立研究所として機能・活動している感染研については、これまで中立公正な立場で、途上国に対しても技術支援を続けてきており、公衆衛生の目的で真面目に対応してきたことから、途上国および先進国の両方から高い信頼が寄せられていることが実感された。

13:00~から内閣諮問委員会と WHO NISN 定期電話会議が重なったが、両方の電話会議に出席した。しかし、内閣諮問会議の方は電話回線の調子が悪く、殆ど聞き取れないため、途中で参加を取りやめた。

一方 GISN については、世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。また、WHO による H1N1 ウイルスの BSL 区分が BSL3 となっていることから、検査診断やワクチン製造に向けたレベルダウンの必要性が共通認識となった。

20 時からは SHOC ルームにおいて、流行拡大状況についての情報を入手し、WHO 担当者と討議した。流行状況からするとヨーロッパ(スペイン、イギリス)でも 2 次感染が拡大していることは間違いないが、特にイギリスは確信犯的にサーベイランスや患者報告の規準に北米からの渡航歴を要求しており、国内での 2 次感染は報告されないようなトリックを弄していると批判していた。フェイズ 6 に変更することは、社会経済的にも大き

な影響があること、自国での感染拡大を根拠に WHO がフェイズを上げることは、政治上からも避けたいことなどの思惑があると推定される。同様の情報はロンドンの日本大使館からも繰り返し送られてきており、イギリスに対する疑惑が生じているようである。

ホテルへの帰り際に、WHO 本部玄関で事務局長と一緒にし、しばらく話をした。日本の対応に関して感謝されたが、少しやり過ぎではないかと軽くたしなめられた。この旨を厚労省からの派遣職員に伝えた。

31) 5月17日(日)8:30～SHOC ルームにて、西太平洋地域事務局の担当者とビデオ会議

日本における感染拡大は、市中における継続的なヒトヒト感染として評価すべきか否かが議論された。厚労省から WPRO の IHR に対する情報提供が少ないので判断にこままっているとのことであったので、対策推進本部に電話連絡をして、今後 WPRO へ IHR 経由で国内情報を毎日報告することを依頼した。

関西地域における感染流行は、市中における継続的な感染伝播を強く示唆しているが、もしこれが認められれば、日本での流行を理由として WHO はフェイズ 6 を宣言する可能性がある。これに対する政府の考え方がとしては、なるべくこのような事態は避けたいとのことであるが、日本としては全ての感染情報を公開し、英国のような作為的な行動は執らないことが電話で伝えられ、WHO 幹部にもこの旨を伝えた。

その後、英国保健省代表と WHO 幹部との会談に陪席し、世界でのサーベイランス体制と問題点、新型ウイルスの性状について説明を行った。WHO 幹部からは、英国での患者報告のあり方について率直な意見が述べられた。これに対して、英国としては、英国内での流行に関する「正式」な報告に応じた主張と行動をとる方針が述べられ、WHO 総会においても、WHO がフェイズ 6 を宣言することは慎重にすべきであるとの発言

を予定しているとのことであった。英国の確信犯的な政治対応を認識した。

20:00～から大使公邸において、WHO 総会代表等との打ち合わせと意見交換を行った。

32) 5月18日(月)7:00～

SHOC ルームにおいて、流行に関する最新情報を入手し、東京へ電話で連絡した。

10:00～WHO 総会参加

WHO 総会は、新型インフルエンザの発生を考慮して、短縮して行うこととなったが、IGM に絡む問題、パンデミック警戒レベルのフェイズ 6 宣言問題等があることから、WHO 事務局長の依頼で滞在を延長し、引き続き WHO 総会に WHO 事務局の委員として参加することとなった。この機会に、インドネシア、ブラジル、タイ、ベトナム、ケニア、ナイジェリア、中国、台湾の代表などと新型インフルエンザ問題、ワクチン問題、ウイルス検体共有問題などについて意見交換を行い、WHO の GISN の実情および基本的な考え方について説明を行った。

13:00～WHO GISN 定期電話会議

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。また、フェイズ 6 の宣言に関する情報交換と議論もなされた。WHO の技術専門家は、地理的な広がりからは既にフェイズ 6 であるとの判断であったが、政治的な駆け引きが続いているようであった。

33) 5月19日(火) 15:00～国連 WHO ワクチンメーカー会議傍聴

国連事務総長と WHO 事務局長が、世界各国のインフルエンザワクチンメーカー 36 か所のトップ責任者を WHO 本部に招き、新型ワクチンの緊急増産への協力と、国際備蓄への寄付や途上国へワクチンを安価で提供することを依頼した。多く

のワクチンメーカーは株主などの出資者に依存した多国籍私企業であり、特定の加盟国政府の依頼、指示に沿って経營業務方針を決定、変更することは非常に困難である。従って、WHOがWHO総会で各国代表にワクチン製造や国際貢献を依頼しても、実際のワクチン製造業への影響には限界がある。そこで、国連・WHOは各ワクチンメーカーのトップマネージャーを招き、直接世界の公衆衛生に貢献するように依頼せざるを得なかった、というのが実情である。

34) 5月20日(水) 14:00~WHO H1N1 ワクチンに関する臨時技術会議電話会談

第2回会議であるが、本来のメンバーに限って、実務的な検討を行った。

カリフォルニア株交雑体の増殖効率が悪く、またタンパク収量が予想の1/3程度に留まるため、さらに効率のよいワクチン株の開発も必要であることが明らかになった。ワクチン製造株の開発が、予定よりも大幅に遅れ、メーカーへの分与は6月中旬になる可能性が指摘された。

これに応じて、ヨーロッパの大手ワクチンメーカーでは、アジュバント添加によるモックアップのパンデミックワクチン製造の方針であることが示された。そこで、今回の新型インフルエンザが果たして、膨大な健康被害が予想されるH5N1を対象とした製造承認の条件でのワクチンを必要とするのか、ワクチン効果と安全性のバランスはどうなのかが議論された。米国は、季節性インフルエンザと同列に位置づけ、季節性ワクチンの枠組みで単価ワクチンの接種を進める方針であり、ヨーロッパの考えからと大きな違いがみられた。

また、新規アジュバントに関する有効性、安全性に関する議論がなされ、安全性に関する基礎データの再検討が必要であろうとの意見も出た。臨床試験の実施に関する問題点も検討された。

一方、パンデミックワクチンとして製造する際の品質管理上の規制に関しては、従来のWHOガ

イドラインに沿って行うことが確認された。

H1N1ウイルスに対する抗体保有状況が英、米、日(感染研)から報告され、高齢者は免疫を持つ可能性が高いこと、また新型インフルエンザの患者、健康被害者は、季節性インフルエンザとは異なり、若年者や妊婦、基礎疾患を持つ患者に多いことから、ワクチン接種対象、優先順位の再検討が必要であろうとの議論があった。さらに、季節性H1N1ウイルスとの免疫学的共通性も推測されるので、H5N1の場合とは異なり、ワクチンを1回接種にしてもある程度の効果は得られるのではないかと。その場合には、2回接種による高い防御免疫を少ない人数に付与するよりは、1回接種によって、ある程度の免疫レベルを2倍の人数に付与した方が、社会全体としては意義が高いとの議論があった。これらについては、さらに他の専門家グループによる検討に委ねることとなった。

35) 5月21日(木)

WHO総会も、担当分野の議事はほぼ終了し、結論の見通しも立ったので、午前中の航空便で帰国した。

36) 5月22日(金) 朝帰国

17:00~本省対策推進本部において、新型ワクチンに関する最新情報を伝え、我が国の対応を非公式に協議した。そこで、1) カリフォルニア7株を用いた季節性ワクチンと同一の剤型の単価ワクチンを導入すべきこと、2) 現在製造中の季節性ワクチンの製造は継続し、7月初旬に新型ワクチン製造株が完成次第、新型ワクチン製造へ切り替えること、3) 現時点では、2回接種が必要であると考えられるが、1回接種でも有効である可能性も指摘されているので、小規模の臨床研究などでこれを検証して、効率的なワクチン接種政策に生かし、実施すべきであること、4) 日本においては、季節性ワクチンと同じ剤型のワクチンを使用する限り臨床試験の実施は必要ないが、海外では臨床試験の実施が予定されているので、日本でも小

規模でよいから最小限度の臨床試験を実施した方がよい。5) 新型ワクチン製造効率が季節性ワクチンを下回る可能性が高いので、少しずつ供給されるワクチンの接種優先順位を検討しておく必要がある。今回のパンデミックは社会機能への影響が大きくないと予想されることから、接種優先対象を現行の新型インフルエンザ対策ガイドラインに固執せず、今回のインフルエンザにおけるハイリスク群を中心としたものに変更することを提案した。

21:00~23:00 WHO GSIN 定期電話会議

カリフォルニア7株由来のワクチン候補株の安全性に関する成績が示された。また、フェレット感染実験において、野生株よりも病原性が低かったため、BSL2ヘレベルダウンが可能であること、ワクチン製造にはBSL2+で対応可能であることが示された。

37) 6月3日(木)21:00~ WHO ワクチン会議電話会談

世界各国における流行状況、ウイルス検出状況、ウイルスに性状に関する解析結果などの最新情報が共有された。ウイルス検体の共有、送付に関する打ち合わせ、診断試薬・標準品の作製状況と分与に関する打ち合わせを行った。

22:30~WHO アジュバント安全性検討会議ビデオ会議

ヨーロッパのワクチンメーカーが、H5N1プロトタイプワクチンの製造承認を以って、新型H1N1ワクチンについてもモックアップワクチンの製造を行うので、特にアジュバントの安全性に関する検討が行われた。最初の情報共有として、アルミアジュバントの効果、安全性についてのレビューを担当した。次にWHO本部からMF59、AS03、AF03に関するレビューが行われた、その後討論になった。アルミアジュバントに関しては、作用機構は不明であるが安全性は高いこと、免疫記憶をつける(プライミング)には全粒子などある程度の粒子形成が効果が高いことが共通認識と

なった。しかしスプリットワクチンに対してもある程度の効果はある。また、アジュバントの結合方法によって、効果は大きくばらつく。

新規脂質アジュバントについては、アジュバント効果は高いが、その反面局所反応は強く、また非特異的に組織障害を起こす可能性が示された。

MF59については、少数ながら毎年高齢者用ワクチンに使用されており、安全性はある程度確保されている。これに対して、AS03は、 α トコフェロールを含み、アジュバント活性は強いが、H5N1ワクチンの臨床試験においても局所反応は強い。また、その後の使用実績は全くない。また、動物接種においては、組織障害性は他のアジュバントよりも強い。動物では自己免疫疾患が生じることも示唆されている。従って、今回の新型ワクチンへの応用についても、十分な安全性の検証が必要であるとされた。

臨床試験の進めからについては、WHOガイドラインに沿って、それぞれのNRAが責任を持つことが確認された。

38) 6月5日(金) 21:00~21:30 WHO IHR 緊急会議 電話会談

WHO IHR 緊急会議の電話会議が行われたが、流行状況の説明と、既にフェイズ6に相当する状況ではあるが、現時点ではまだフェイズ6にすべき環境にはないことから、もうしばらく時間をかけて検討することとなった。また、severityの概念を導入する問題についても、拙速に決定すべき問題でないことで合意された。

39) 6月10日(水)16:00~台湾代表部事務所長と面談

新型ワクチン開発、製造、品質管理に対する技術支援を依頼され、許容される範囲内で協力することで合意された。

40) 6月11日(木)19:00~21:00 WHO IHR 緊急会議電話会談

初めに、現在までの流行状況に関する説明と、フェイズ6の検討・宣言が遅れた背景と理由に対する説明があった。その上で、新型インフルエンザの流行状況は、2つ以上の地域を越えて広がっており、各地でヒト・ヒト間の継続的な感染伝播が拡大していること、健康被害も増加していること、ワクチン製造政策等を推進するための条件を整える必要がある、等の理由から、WHOとしてパンデミック警戒レベルをフェイズ6に引き上げ、パンデミック宣言を行うことに決定した。ウイルスの性状や健康被害の程度は季節性ウイルス程度で軽度と判断されるが、途上国を含めて医療体制への大きな負荷が掛かってくることから、「中程度」のパンデミックであるとの認識を示すこととなった。

一方、従来のパンデミック計画におけるフェイズ6で規定されている厳しい渡航制限、国境管理などは行わないように勧告する。感染の侵入阻止よりは、国内における医療対応体制の確保と医療提供に重点を置くこととすることで、意見が一致した。

この結果を直ちに対策推進本部へ伝えた。

41) 6月15日(月)海外出張 ロンドン 19:00 ノイラミニダーゼ阻害薬感受性ネットワーク(NISN) 幹事会

WHO インフルエンザ協力センターを中心としたノイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性モニターの技術問題の検討を行うネットワークにおいて、季節性 H1N1 ウイルスの耐性問題および新型 H1N1 ウイルスの耐性モニターに関する検討を行った。

42) 6月16日(火) 8:00～NISN 会議

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスに関して、季節性 H1N1 ウイルスがほぼ 100%耐性となったこと、その背景、モニター方法、臨床的影響等について報告を行い、検討した。続いて、新型 H1N1 耐性モニターの技術面、戦略面について検

討をおこなった。現時点では耐性ウイルスの報告は非常に稀であり、大きな問題となっていないが、季節性 H1N1 の様な事態の発生も否定できないため、そのモニター体制の構築と技術支援が必要である。そのために、WHO 協力センターが中心となり、国内インフルエンザセンターを対象としたセミナー、教育訓練を引き続き実施することになった。当面は今秋なるべく早い時期にオーストラリアで WPRO・SEARO を対象とした訓練ワークショップを開催し、感染研が全面的に技術支援を行うこととなった。

18:00～在英日本大使館訪問 会談

在英日本大使館の依頼で、今回のインフルエンザおよびインフルエンザウイルスに関する最新情報および WHO の基本方針などを説明した。大使館側からは、英国における新型インフルエンザ流行の実態(裏情報)と公式発表とのギャップ、英国政府の考え方、方針等についての情報提供があり、質疑応答を行った。

43) 6月17日(水) 帰国へ

44) 6月24日(水)13:30～H1N1 ワクチン株選定会議

厚労省結核感染症課長の依頼で、H1N1 新型ワクチンの製造株選定に関する会議を主催した。これまでの流行状況、分離ウイルスの抗原性、遺伝子解析、抗体保有状況、ワクチン候補株の増殖性、遺伝的安定性、HA 抗原の回収率等から、A/California/7/2009(H1N1)pdm の発育鶏卵での PR8 株との再集合体(X-179A)を国内でのワクチン製造株に選定し、推奨することにした。

問題点としては、ウイルス増殖効率が季節性 H1N1 ワクチン株(A/Brisbane/59) に比較して半分程度、HA タンパクの回収率が1/3程度なので、ワクチン製造量がよりかなり下回る可能性がある。各メーカーで製造原株を更に規定回数以内で継代培養して、より製造を上げる努力をする必要がある。

季節性ワクチンの製造については、7月上旬までに予定量の約80%を製造した段階で、新型ワクチンの製造に切り替える方針が同意された。

45) 6月25日(木)16:30～米国大使館補佐官と新型ワクチン対応に関して会談

新型インフルエンザ問題で頻繁に情報交換を行ってきた感染症・科学担当補佐官が転勤となるので、後任の補佐官との引き継ぎ打ち合わせを行った。米国の新型インフルエンザワクチンの製造供給の見通し、接種優先順位の考え方、WHO等の海外向け供与の可能性等に関して情報交換を行った。

46) 7月1日(水) 海外出張出発(ミュンヘン経由フィレンツェ)シエナ市到着

47) 7月2日(木)-3日(金)イタリア、シエナ市、インフルエンザワクチン会議参加

次週 WHO 本部で開催される SAGE 会議に向けて、主な SAGE 委員も加えた多くのインフルエンザワクチン専門家が集まり、H1N1 ワクチンに関して様々な方面から意見交換を行った。接種優先順位、ワクチン剤型、アジュバントの安全性と必要性の有無、製造効率、臨床試験の計画と予定、承認の見通しなどについて、基礎的問題から実践的な問題まで広範囲に討議された。

一方、海外ワクチンメーカーが製造中の新型 H1N1 ワクチンについて、その組成、品質、アジュバントの性状と安全性、細胞等の培養基質の性状と安全性、品質管理の問題点などに関して、重要な情報を収集することができた。モックアップワクチンについても承認手続き上で多くの問題点が存在すること、米国は今回の H1N1 に関しては、組織培養ワクチンもアジュバントも認めない方針の理由、背景などが分かった。また、日本政府および政治家などと新型ワクチンの輸出に関して接触を開始していることが明らかになった。これに関する問題点などについて意見を問わ

れたが、状況を全く把握しておらず、返答のしようもなかった。ワクチンに関する大凡の状況が把握できたので、ジュネーブへは寄らずに、7月4日に直接帰国した。

48) 7月6日(月)21:30～23:00 EHO GISN 臨時会議

SAGE 会議に向けた H1N1 インフルエンザワクチンに関する最新情報を纏めた。ワクチン製造株の増殖性やタンパク回収効率が低いので、さらに別の株などの開発を進めているが、ワクチンメーカーは、既に臨床試験を準備しているために、ワクチン株の変更には乗り気ではないとのことであった。ワクチン株の抗原性は流行ウイルスと一致しており、免疫学的には効果が期待できる。

ワクチン力価測定用の標準品については、先行した某メーカーの抗原で作製した抗血清が不适当であったため、現在別の方法で作製中であり、供給できるのは8月中旬となることが分かった。そのため、各メーカーにおける臨床試験には、独自の方法で算定した HA 含量で一先ず行い、WHO 標準品が供給された段階で、SRID 法により較正することが現実的であるとされた。

49) 7月7日(火)16:00～24:00 WHO 臨時 SAGE 拡大ビデオ会議参加

H1N1 ワクチンの使用方法、接種方式等に関する WHO 専門家委員会 SAGE の臨時

拡大会議を傍聴した。多くの方面からの情報共有、意見具申等がなされ、最終的に、H1N1 新型ワクチンの必要性、ワクチン優先接種順位等に関する勧告がまとめられ、それらの採用、運用は各国の政府に委ねるとのことになった。感染研を含む GISN によるサーベイランス情報、ウイルス情報、ワクチン株開発状況なども、GISN 側から説明された。

50) 7月15日(水) WHO 拡大 GISN 電話会議

WHO GISN の定期電話会議のメンバーに加え

て、各国内インフルエンザセンター長、インフルエンザ研究者、ワクチン専門家等多数の臨時参加者を加えて、H1N1 パンデミックの現状、特に南半球での流行状況と健康被害の実態、今後の見通しなどについて情報交換が行われた。また、今後北半球における流行予測がなされ、9月下旬から11月にかけて本格的な流行が起こると予想されること、米国ではこれが第2波として認識されるのではないかと。一方、日本などでは、秋以後が本格的な第1波となろうと予測された。ウイルス学的には病原性の低いウイルスであるが、高齢者を除くと個人的には十分な防御免疫を持たないので、いったん発症するとある程度重症になりやすいだろう。大勢の人が感染を受ければ患者数は多くなり、医療体制に大きな負荷がかかるであろう。従って、決して侮ってはいけないとの結論であった。

一方、季節性ウイルスは殆ど影をひそめるであろうが、H3N2は抗原変異株が主流となっているので、消滅するか否かはわからない。一方、B型は独立して流行する可能性があることが指摘された。

D. 考 察

今回の新型 H1N1 2009 インフルエンザの出現初期からの国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターを中心とした初期対応について、経時的にまとめた。

平成 21 年 4 月 1 日に発足したインフルエンザウイルス研究センターは、まだ新規職員や臨時職員の補充や教育訓練が終わっていない段階で、新型インフルエンザ出現が起こり、国内対応と国際対応の両方において、多岐にわたる業務遂行の責任を負ったわけである。5 月 1 日付で新たな職員も着任したが、全く何の準備もないままに、対応の現場に立たされ、十分な対応もできない事態も起こったことは致し方ない。しかし、インフルエンザに特化した研究センターが出来ていたからこそ、緊急対応において責務を果たせたともいえ、

非常にギリギリのタイミングで何とか間に合ったと言えよう。

感染研におけるインフルエンザに関する国際対応、国際貢献は、これまでの実績に基づいて高い信頼と評価を集めているものの、人材不足や資金難から、必ずしも十分な対応が出来ず、期待にこたえられなかった面も多い。新センターの設立を機会に、国際的にも WHO インフルエンザ協力センターとして、またワクチンの品質管理を担う Essential Regulatory Laboratory として、日本および世界の期待に添えるように実力をつけて行きたい。今回の経験から、国際対応の難しさ、様々な問題点の把握と理解、高所大所からの的確な判断の重要性、迅速性が要求される分野での忍耐のいる解決など多くの反省点がある。これらに対応できる国際的な人材の養成も非常に重要である。

今回のパンデミックにおいては、初期の段階から、主にウイルスの遺伝子解析の結果に基づいて、流行ウイルスは弱毒型ウイルスであること、健康被害と社会的影響の程度は比較的軽度であることが判断・予想できた。それに応じて、過剰な対応は必要なく、これらを機械的に実施した場合には、むしろ社会・経済活動に対してマイナスの面があることが認識され、これが WHO の基本的な方針となった。

しかし、多くの国では、WHO のパンデミック警戒レベル(フェイズ)の応じた対応計画が作られており、WHO が流行の地理的な拡大をフェイズの規準としたことから、多くの問題が生じた。これについては、今後時間をかけて、さらに適切な指標を設定してゆく必要がある。

ワクチンの緊急開発、製造、供給、接種問題についても、多くの問題点を残した。新型インフルエンザのような危機管理用ワクチンの製造・供給、接種の在り方、安全性と有効性のバランス、副作用などの補償など、ワクチン政策の責任所在とそのあり方などについて、今後落ち着いて考える必要がある。利潤追求の私企業に依存した不安定なワクチン供給体制を見直し、世界全体におけるイ

ンフルエンザワクチンの製造能力を高め、各国が自家製造で必要量を確保することも危機対応への準備としては重要である。しかし、数十年に一回の割合で起こるパンデミックインフルエンザに際してのみ大量のワクチンを製造することは技術的に不可能である。一方、多くの途上国では、多くの重要な疾患を抱えており、季節性インフルエンザに対するワクチンの需要はほとんどない。これらの現状から、これらの問題をどのように解決するのか。様々な方面からの幅広い議論が不可欠である。抗ウイルス薬の備蓄、使用に関しても同様の問題がある。

医薬品産業や医療提供が利益を求める私企業である限り、効率の悪い分野、非生産的な分野が切り捨てられることは避けられない。しかし、世界の公衆衛生のために、いかにバランスを取って、誰もが納得でき、最も効率のより戦略を確立するかが問われている。

WHO が発信した多くの情報やガイドラインについても、パンデミックの進行中に、十分な検討をする時間的な余裕もないままに出されたものも多い。その内容や、作成過程についても今後厳しい評価が必要である。危機対応の緊急時における現状把握、リスク評価、コミュニケーションなどに関する多くの問題点を教訓として、最悪のシナリオである H5N1 等の強毒型インフルエンザによるパンデミックに備えた準備・対応体制の再構築が必要である。

厚労省から WHO 本部、地域事務局などに出向している多くの職員、緊急に派遣された国際関係対応・調整の担当職員、外務省ならびにジュネーブ外交代表部の大使、公使をはじめ外務省担当官ならびに厚労省からの派遣専門家の諸氏に厚くお礼を申し上げたい。ブタ由来 H1N1 インフルエンザの出現以来、IGM, WHA 総会、パンデミック宣言、ワクチン政策の勧告等、多くの難問をかかえた非常に困難な初期の状況において、WHO 本部の事務局長や高級スタッフ等と緊密な連絡

を取りながら、重要な情報の入手や共有、我が国の政策策定に努力されていたことを高く評価し、敬意を表したい。また、普通では入手できない信頼性の高い、高質かつ貴重な情報を、連日にわたって個人的に提供していただいた海外通信社の記者諸氏に対しても深謝したい。感染研による国際協力の業務が、大きな判断の誤りを犯すことなく、比較的スムーズに進められ、WHO をはじめ多くの国から高い評価を得たことは、これらの方々からの情報提供と便宜供与など、公私にわたる幅広い努力とご厚意のお陰である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawakami, C., Obuchi, M., Saikusa, M., Noguchi, Y., Ujike, M., Odagiri, T., Tashiro, M.: Outbreaks of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 virus in an elementary school and a family in Yokohama City, Japan during the 2007-2008 season. *Jpn. J. Infect. Dis.* 62: 83-86, 2009.

Takahashi, Y., Hasegawa, H., Hara, Y., Ato, N., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M.: Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) – inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* 199; 1629-1637, 2009

Wada, T., Morishima, T., Okumura, A., Tashiro, M., Hosoya, M., Shiomi, M., Okuno, Y.: Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol. Immunol.* 53: 83-88, 2009

Ikeno, D., Kimachi, K., Kudo, Y., Goto, S., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y.: The prime-boost vaccination of H5N1 heterologous strains in a mouse model. *Vaccine*: 27, 3121-3125, 2009.

- Thongratsaku, S., Songserm, T., Poolkhet, C., Kondo, S., Yagi, H., Hiramatsu, H., Tashiro, M., Okada, H., Kato, K., Suzuki, Y.: Determination of N-linked sialyl-sugar chains in the lungs of domestic cats and dogs in Thailand susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Open Glycoscience*, 2:28-36, 2009.
- Ichinohe, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H.: PolyI:PolyC₁₂U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* 27; 6276-6279, 2009
- Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F.: Surveillance for neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* 14: 751-761, 2009 WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution
- Working Group; Brown, I. H., Capua, I., Cattoli, G., Chen, H., Cox, N., Davis, T., Donis, R. O., Fouchier, R. A. M., Garten, R., Guan, Y., Kawaoka, Y., Mackenzie, J., McCauley, J., Mumford, E., Olsen, C., Perdue, M., Russell, C. A., Smith, C., Smith, D., Smith, G. J. D., Shu, Y., Tashiro, M., Vijaykrishna, D., Webster, R.: Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses. *J. Influenza. Resp. Viral Infect.* 3: 59-62, 2009.
- Sriwilajaroen, N., Wilairat, P., Hiramatsu, H., Takahashi, T., Suzuki, T., Ito, M., Ito, Y., Tashiro, M., Suzuki, Y.: Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology Journal*. 6:124, 2009
- Bertozzi, S., Kelso, A., Tashiro, M., Savy, V., Farrar, J., Osterholm, M., Jameel, S., Muller, C.P.: Pandemic flu: from front lines. *Nature* 461; 20-21, 2009
- Ichinohe, T., Aina, A., Nakamura, T., Akiyama, Y., Maeyama, J., Odagiri, T., Tashiro, M., Takahashi, H., Sawa, H., Tamura, S., Chiba, J., Kurata, T., Sata, T., Hasegawa, H.: Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia. *J. Med. Virol.* 82: 128-137, 2010.
- Ujike, M., Shimabukuro, K., Mochizuki, K., Obuchi, M., Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Yamashita, K., Horikawa, H., Kato, Y., Fujita, J., Tashiro, M., Odagiri, T., the working group of influenza virus surveillance in Japan.: Detection of Oseltamivir-resistant influenza viruses in Japan during the 2007-2009 influenza seasons *Emerging. Infectious Dis.* (submitted)
- Aina, A., Ichinohe, T., Tamura, S., Kurata, T., Sata, T., Tashiro, M., Hasegawa, H.: Zymosan enhances the mucosal adjuvant activity of Poly(I:C) in a nasal influenza vaccine. *J. Med. Virol.* 82:476-484.2010
- Nakajima, N., Hata, S., Sato, Y., Tobiume, M., Katano, H., Kaneko, K., Nagata, N., Kataoka, M., Aina, A., Hasegawa, H., Tashiro, M., Odai, T., Urasawa, N., Ogino, T., Hanaoka, H., Watanabe, M., Sata, T.: First autopsy case with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan: Detection of high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn. J. Infect. Dis.* 63:67-71.2010
- Barr, I. G., McCauley, J., Cox, N., Daniel, R., Engelhardt, O. G., Fukuda, K., Grohmann, G., Hay, A., Kelso, A., Klimov, A., Odagiri, T., Smith,

- D., Russell, C., Tashiro, M., Webby, R., Wood, J., Ye, Z., Zhang, W., Writing :Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2009–2010 Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: Basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009–2010 Northern Hemisphere season. *Vaccine* 28: 1156–1167, 2010.
- 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターが作成に関与したWHO文書
Seventh meeting of the IHR Emergency Committee
23 February 2010
- Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season
11 February 2010
- Preliminary review of D222G amino acid substitution in the haemagglutinin of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses
28 December 2009
- Laboratory biorisk management for laboratories handling human specimens suspected or confirmed to contain influenza A (H1N1) causing the current international epidemics
30 November 2009
- Sixth meeting of the IHR Emergency Committee
26 November 2009
- WHO information for laboratory diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 virus in humans - revised
23 November 2009
- Summary of available potency testing reagents for Pandemic (H1N1) 2009 virus vaccines
20 November 2009
- Fifth meeting of the IHR Emergency Committee
23 September 2009
- Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2010 southern hemisphere influenza season
23 September 2009
- Instructions for transport of virus cultures (i.e. virus isolates) of candidate reassortant vaccine viruses of pandemic (H1N1) 2009 virus
27 July 2009
- WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines
13 July 2009
- Fourth meeting of the IHR Emergency Committee
11 June 2009
- Human infection with pandemic (H1N1) 2009 virus: updated interim WHO guidance on global surveillance
10 July 2009
- Third meeting of the IHR Emergency Committee
5 June 2009
- Consultation on potential risks of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus at the human-animal interface
3 June 2009
- Update of WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines