

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

分担研究報告書

新型インフルエンザ対策における動物のインフルエンザ人の健康に対するリスクアセスメントとプレパ
ンデミックワクチンの備蓄に関する研究

研究分担者 中島 一敏 大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科教授

研究協力者 砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元 国立感染症研究所感染症疫学センター

神垣 太郎 東北大学大学院医学研究科微生物学講座

研究要旨

我が国では、2006 年以降 A(H5N1) ウイルスのプレパンデミックワクチンの備蓄が開始され、常時 3000 万ドースが維持されている。動物におけるインフルエンザウイルスは刻々と変化しているが、我が国では様々なウイルス株のリスク評価の仕組みは導入されていない。IRAT や TIPRA は米国 CDC や WHO が開発したウイルスのリスク評価のツールである。本研究では、IRAT 及び TIPRA の文献的考察、米国 CDC を訪問し、IRAT 及びインフルエンザ専門家からの直接の情報収集、BARDA の専門家と電話会議を実施した。

IRAT の基本構造は、専門家の独立したリスク評価とコンセンサス形成である。IRAT は動物のインフルエンザウイルスを、人の感染症としての出現可能性と出現した際のインパクトの 2 軸で評価する。IRAT は、様々なウイルス株の優先順位をつけることは可能であるが、プレパンデミックワクチン株の選定と製造備蓄は IRAT の結果のみで行うことはできず、BARDA が所管している。備蓄戦略・備蓄量の決定は更に上位の国家戦略で決定されている。

IRAT の日本への導入は検討する価値はあると考えるが、その際、パンデミック準備計画における日本版 IRAT の役割の明確化、十分な人的財政的裏付けのある事務局の確保、専門家の定義・構成・選出方法、専門家への研修と合意形成プロセス、農水など多分野連携などが課題となるであろう。IRAT は米国国内で運用することを目的としている。今後、プレパンデミックワクチン備蓄において、日本版 IRAT を導入するためには、BARDA や WHO の TIPRA 等における情報収集を行い、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

2009 年のインフルエンザパンデミックの後、新型インフルエンザ等特措法が制定されたが、基本方針であるリスクアセスメントの枠組みは整備されていない。パンデミックに対する備えとして、我が国はプレパンデミックワクチンの備蓄が行わ

れているが、その量が適正なのか、今後どのように継続していくかの議論が必要であり、系統的な評価が出来るようなエビデンスの収集整理が不可欠である。

プレパンデミックワクチンは、パンデミック発生前に、人に対するリスクの高い「動物のインフ

ルエンザウイルス」を、人のワクチン株として備蓄するものである。我が国では、2006年、高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) A(H5N1) に対するプレパンデミックワクチンの備蓄が開始され、cladeの異なる3種類のワクチン株合計3000万ドース備蓄しているが、3年で破棄となるため、毎年破棄に相当する量を新たに製造備蓄している。A(H5N1)以外の亜型の備蓄は行われていない。

最近ではA(H5N1)以外にも、ブタインフルエンザウイルスのA(H3N2)vやA(H7N9)などの様々な鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染が報告されている。今後、我が国のプレパンデミックワクチン備蓄の戦略に、様々なウイルス株に対する系統的なリスク評価が必要となる。そのため、現在、世界におけるインフルエンザウイルスのリスク評価及びプレパンデミックワクチンの備蓄の現状について整理することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. WHO の Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) 及び CDC の Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) の手法に関する文献的考察

動物で循環しているインフルエンザウイルスのヒトに対するリスクを評価するツールとして、世界保健機関 (WHO) は TIPRA を、米国疾病予防管理センター (CDC) は IRAT を開発、運用している。TIPRA 及び IRAT の手法について、CDC 及び WHO のHPで公開されている文献及び、学術誌に掲載された文献を用い文献的考察を行う。

2. 米国 CDC 視察

米国 CDC を訪問し、IRAT 担当者及びインフルエンザ専門家とミーティングを行い、IRAT の手法、

IRAT のパンデミック準備計画、プレパンデミックワクチンの備蓄への適応などに関する情報を収集する。会議スケジュールを参考資料1に示す。

3. 米国 BARDA 視察

米国のパンデミック準備計画において、プレパンデミックワクチン備蓄にかかる行政的事項は Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) が所管するとされている。そのため、プレパンデミックワクチン株の選定における IRAT の結果の適応、プレパンデミックワクチン備蓄計画と現状につき、BARDA を訪問し担当者から直接情報を収集する。

4. 韓国及び台湾におけるプレパンデミックワクチン及びリスクアセスメントの状況

韓国及び台湾におけるインフルエンザウイルスのリスクアセスメントの現状及びプレパンデミックワクチン開発と備蓄について、同国の行政機関・国立研究機関のインターネットで公開された情報を収集するとともに、韓国 CDC 及び台湾 CDC 関係者に電子メールで問い合わせを行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関し、大東文化大学倫理審査委員会にて承認を得た。本研究では人を対象とする情報収集は行わないため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には該当しない。

C. 研究結果

1. CDC の IRAT と WHO の TIPRA

IRAT は、人で流行していないインフルエンザウイルスに対するリスク評価を行うために、2010年、

米国 CDC で開発が開始された。IRAT は、パンデミック準備計画における様々な意思決定に寄与するためのツールである。

WHO の TIPRA は、IRAT を元に関発された。IRAT が、米国内のパンデミック準備計画のために作られたのに対し、TIPRA は、世界的なパンデミック準備計画のためのリスク評価ツールとして作成された。ともに動物のインフルエンザウイルスを評価の対象としているが、WHO の TIPRA が人への感染が確認されたインフルエンザウイルスを対象としているのに対し、CDC の IRAT は、人の感染が確認されていないウイルス株も評価対象としている。

2. IRAT の特徴 (図は CDC における会議資料から引用)

(1) IRAT に求められることと限界

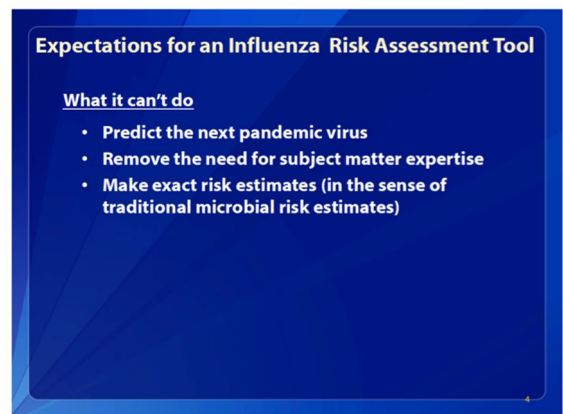
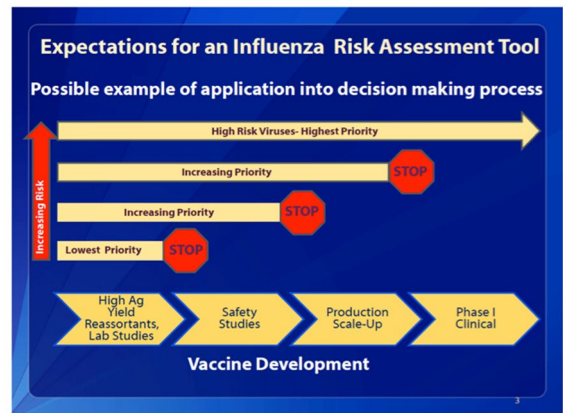
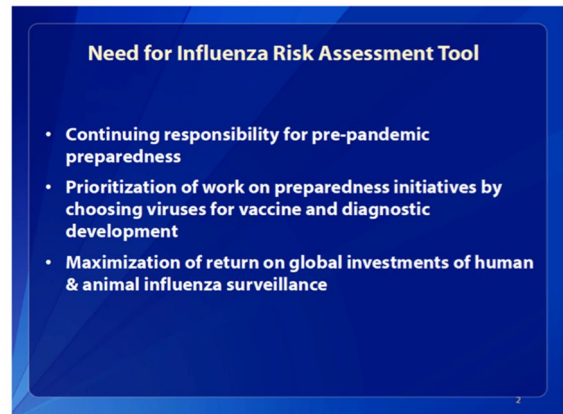
開発に際し、IRAT には以下の要件を満たすことが求められた。

- ・ ワクチンや診断ツール開発の優先順位の決定
- ・ 一貫した透明性の高いリスク評価枠組み
- ・ 意思決定や政策決定者に対する説明を容易にすること
- ・ 新しい情報の速やかな利用
- ・ 複数の条件・因子、不完全なデータの調整
- ・ 情報の欠落の特定
- ・ 新たに人で蔓延するリスク (出現可能性: Emergence) の評価
- ・ 人で蔓延した場合の公衆衛生に与えるインパクト (Impact) の評価

IRAT は以下のことを行うものではない

- ・ 次のパンデミックウイルスの予測
- ・ 分野専門家の必要性を取り除くこと (自動化)

- ・ 微生物学的リスク評価の様な正確な評価



Expectations for an Influenza Risk Assessment Tool

- Framework that allows consistent, transparent application
- Provides documentation to support decisions and to easily communicate to policy makers
- Rapidly incorporates new data/information
- Accommodate multiple criteria/factors as well as incomplete data sets - identify key gaps in knowledge/information base

Approach

Multi-Attribute Decision Analysis

- Simple, additive method
- Meets most every requirement identified in the IRAT expectations
- Relies on subject matter expert input
- Capable of handling uncertainty from incomplete data sets
- Easily modified

Development of the Framework for IRAT

3 Major Objectives

- Identify/reach consensus regarding what Risk Elements or Attributes are essential to assess a virus in the context of answering the emergence and impact questions
- Develop definitions for these Elements including scoring guidelines
- Establish consensus regarding importance ranking (weighting) of each Element in relationship to each other

(2) IRAT の構造

IRAT は、多基準意思決定分析(Multi-attribute decision analysis)の手法を用いている。総合的なリスク評価は、分野専門家の評価に依存している。特定のインフルエンザウイルス株に関する情報が不完全な場合は、不確実なものとして取り扱うことができる。手法は単純であり、柔軟に修正が可能である。

IRAT を構築する際、以下の 3 項目が主要な目標とされた。

- 出現可能性とインパクトを評価するため、必要なリスク要因・基準 (Risk elements or attributes) に関するコンセンサスの作成
- スコアリングガイドライン、リスク要因の定義作成
- リスク要因の「重要性ランキング(重み付け)」に関するコンセンサス作成

(3) リスク要因

リスク要因は、以下の 3 分野 10 項目である。

ウイルスの特性

- ウイルスの遺伝子変異
- レセプター結合部位 [シアル酸結合部位が 2,6 (鳥型) か 2,3 (人型) か]
- 実験動物への感染
- 抗ウイルス薬感受性

人口集団関連特性

- 人の免疫保有状況
- 重症度 (人の感染症の重篤さと病理)
- 抗原性 (ワクチン株やワクチン候補株に対する抗原性の関連)

エコロジーと疫学

- 動物における世界的な蔓延状況
- 動物への感染性 (様々な動物種に対する感染)
- 人への感染性 (感染の有無や人-人間の感染)

伝播)

Risk Elements included in the IRAT

10 Risk Elements within 3 categories of consideration

- Properties of the virus
- Attributes of the population
- Ecology & epidemiology

Properties of the virus [4 elements]

1. Genomic variation
 - examine reassortment, molecular signatures
2. Receptor binding
 - α 2,6 vs α 2,3 sialic acid receptor binding avian vs mammal
3. Transmission in lab animals
 - ferret/guinea pigs – droplet, direct contact
4. Antiviral/treatment susceptibility/resistance
 - oseltamivir, zanamivir, M2 blockers

Attributes of the population [3 elements]

1. Existing population immunity
 - cross reactive antibodies; age group differences
2. Disease severity and pathogenesis
 - severity of illness in people and/or animals
3. Antigenic relationship to vaccines or candidates
 - cross reactive antibodies (ferret antisera) to current vaccine strain or other previous prepared vaccine

Ecologic and epidemiologic [3 elements]

1. Global distribution (animals)
 - wild vs domestic (containment)
 - limited geographic area vs widespread
2. Infection in animal species
 - wild birds; domestic birds; mammals animal – human interaction opportunities
3. Human infections
 - none; rare event-no HH transmission; clusters; non-sustained H-H transmission

(4) リスク要因のスコアリング、順位と重み付け
 評価対象のインフルエンザウイルス株のリスク要因に対し、分野専門家 (Subject matter expert: SME) が独立して 1~10 のスコアを付与する。リスクが低いと判断した場合は 1~3、中等度のリスクでは 4~7、高リスクと考えた場合は 8~10 とする。

10 項目のリスク因子に対する分野専門家のスコアを総合して、そのウイルス株の出現可能性とインパクトを評価する。その際、出現可能性とインパクトに対する影響力・重要性を考慮し、以下のような順位付けと重み付け係数 (W) が与えられている。

出現可能性に対するリスク要因の順位と重み付け係数 (W)

順位	リスク要因	重み付け係数 (W)
1	人への感染性	0.2929
2	実験動物への感染	0.1929
3	レセプター結合部位	0.1429
4	免疫保有状況	0.1096
5	動物への感染	0.0846
6	遺伝子変異	0.0646
7	抗原性	0.0479
8	動物での蔓延状況	0.0336
9	疾患の重症度	0.0211
10	抗ウイルス薬感受性	0.0100

インパクトに対するリスク要因の順位と重み付け係数 (W)

順位	リスク要因	重み付け係数 (W)
1	疾患の重症度	0.2929
2	免疫保有状況	0.1929
3	人への感染性	0.1429

4	抗ウイルス薬感受性	0.1096
5	抗原性	0.0846
6	レセプター結合部位	0.0646
7	遺伝子変異	0.0479
8	実験動物への感染	0.0336
9	動物での蔓延状況	0.0211
10	動物への感染	0.0100

リスク要因毎に専門家がつけたスコアの平均(Rスコア)と重み付け係数を掛けた値の合計値が、対象とするウイルス株の出現可能性及びインパクトのスコアとなる。リスク評価の際、1人の分野専門家が全てのリスク要因のスコアをつけるのではなく、専門性を有する項目のみの評価を行う。

HPAI H5N1(clade1), avian H1N1, H3N2variant の3株に対する出現可能性及びインパクトの評価例を図に示す。同一のウイルス株に対するリスク評価は、新たな知見が獲得されることによって変化する。H3N2variant の例では、2012年、多くの人々が交差免疫を有する研究が公表され、リスク評価のスコアが低下した。

Example of scoring w/weighted Elements

Situation 1: Emergence

Element	Weight	HPAI H5N1 (clade 1)		N.A. avian H1N1		H3N2 variant	
		R Score	W X RS	R Score	W X RS	R Score	W X RS
Human Infections	0.2929	5.67	1.66	2.33	0.68	4.33	1.27
Animal Model Transmission	0.1929	3.00	0.58	2.00	0.39	9.00	1.74
Receptor Binding	0.1429	3.30	0.47	2.00	0.29	8.30	1.19
Population Immunity	0.1096	8.67	0.95	3.00	0.33	3.67	0.40
Infection in Animals	0.0846	7.25	0.61	2.00	0.17	8.00	0.68
Genomic Variation	0.0646	4.00	0.26	3.00	0.19	8.00	0.52
Antigenic Relationship	0.0479	6.00	0.29	2.00	0.10	8.00	0.38
Global Distribution (animals)	0.0336	5.50	0.18	2.50	0.08	7.00	0.24
Dz Severity	0.0211	8.50	0.18	2.25	0.05	6.00	0.13
Antivirals/TX	0.0100	4.50	0.05	2.25	0.00	2.50	0.00
Total	1.0001		5.23		2.30		6.57

Example of scoring w/weighted Elements

Situation 2: Impact




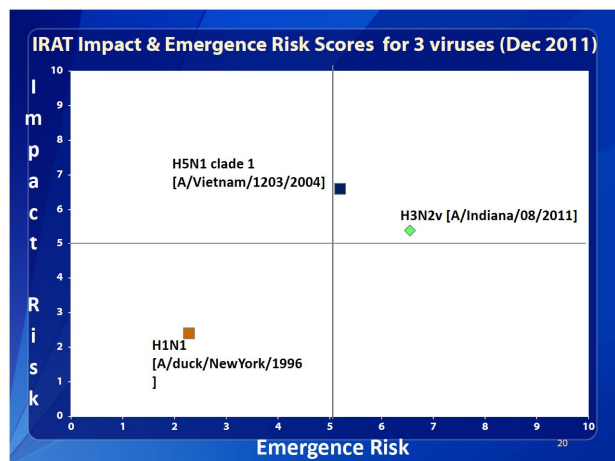
Element	Weight	HPAI H5N1 (clade 1)		North Amer avian H1N1		Variant H3N2	
		R Score	W X RS	R Score	W X RS	R Score	W X RS
Dz Severity	0.2929	8.50	2.49	2.25	0.66	6.00	1.76
Population Immunity	0.1929	8.67	1.67	3.00	0.58	3.67	0.71
Human Infections	0.1429	5.67	0.81	2.33	0.33	4.33	0.62
Antivirals/TX	0.1096	4.50	0.49	2.25	0.25	2.50	0.27
Antigenic Relationship	0.0846	6.00	0.51	2.00	0.17	8.00	0.68
Receptor Binding	0.0646	3.30	0.21	2.00	0.13	8.30	0.54
Genomic Variation	0.0479	4.00	0.19	3.00	0.14	8.00	0.38
Animal Model Transmission	0.0336	3.00	0.10	2.00	0.07	9.00	0.30
Global Distribution (animals)	0.0211	5.50	0.12	2.50	0.05	7.00	0.15
Infection in Animals	0.0100	7.25	0.01	2.00	0.00	8.00	0.01
Total	1.0001		6.66		2.40		5.49

Risk Element Scoring Scale

Example: Human Infections (scored on a scale of 1 -10)

Expert Scoring

- Low Risk Score [1-3]** no known human infections
- Moderate Risk Score [4 - 7]** sporadic, isolated human cases
rare human-to-human transmission
- High Risk Score [8 - 10]** several clusters in multiple geographic areas

Identifying information gaps

When A(H3N2)v virus was scored in December 2011, there were 12 human cases.

Studies published in 2012 provided evidence suggestive of cross-protective antibodies in much of the human population.

The virus was re-scored in 2012 incorporating these data

RESULT: Even though there were more cases (N = 321) in 2012, the virus scored **LOWER** on the risk assessment.

22

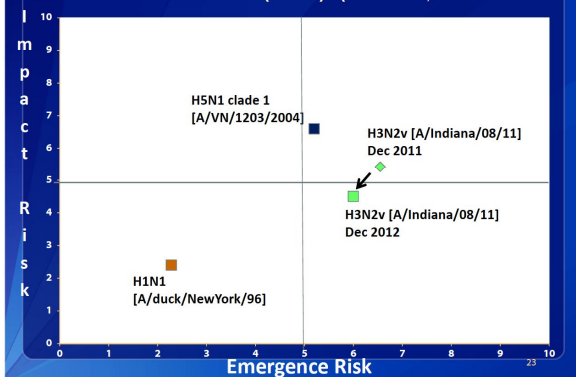
する場合には、適宜事務局へ提出する。評価の際、IRAT 事務局は情報やアップデートの取りまとめや分野専門家への情報提供は行わない。

Who inputs into the Tool

- Selection of subject matter expertise
 - Veterinary Health
 - Public Health
 - Laboratory
 - Field Epidemiologists
- Recommendation by other subject matter experts; vetted by CDC Influenza Division
- Publications and agency affiliation

48

IRAT risk scores (Impact vs Emergence) for 3 viruses, Rescore of A(H3N2)v (Dec 2012)



23

Grateful appreciation to the Subject Matter Experts:

CDC Influenza Division
FDA
NIH
USDA
HHS-BARDA

42

(5) 分野専門家の選出

分野専門家は、動物衛生、公衆衛生、実験室検査・研究、実地疫学分野の約 30~35 名となっている。専門家の選定は、他の分野専門家からの推薦及び CDC インフルエンザ部の審査を経て決定される。その際、研究実績及び所属組織が考慮される。CDC、Food and Drug Administration (FDA)、National Institute of Health (NIH)、US Department of Agriculture (USDA)、BARDA の専門家が選出されている。米国外の専門家も加わっている。

分野専門家は、主要な専門分野のリスク要因に限り評価を実施する。(1~3 分野程度) 評価に際して、専門家が有する専門性と情報に基づいてリスク評価を行い、スコアとともに評価内容や理由を提示する。関連した新たなデータを分野専門家が有

Preliminary Data/Technical Documentation

- If SMEs responsibility for familiarity with current literature in their respective field
 - score virus elements only within their core expertise
- If available, relevant preliminary data may be provided
- SME's provide justification for their scores

47

(6) リスク要因項目の順位決定と重み付け係数の算出
出現可能性及びインパクト評価におけるリスク

要因項目の優先順位は、分野専門家の意見を集約して決定した。

IRAT 開発において、29 人の分野専門家が、出現可能性及びインパクト評価における 10 項目のリスク要因項目の重要性を 4 段階（非常に重要、とても重要、重要、関連なし）で評価し、その結果を合計することで、順位を決定した。出現可能性評価においては、「人への感染」「実験動物への感染」「レセプター結合部位」が上位 3 項目となった。インパクト評価においては、「重症度」「人の免疫保有状況」「人への感染」上位 3 項目となった。

重み付け係数は、以下の式で求められる。

第 1 位の係数 $W_1 = 1/10(1 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + \dots + 1/10)$
 $= 0.2929$

第 2 位の係数 $W_2 = 1/10(0 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + \dots + 1/10)$
 $= 0.1919$

第 3 位の係数 $W_3 = 1/10(0 + 0 + 1/3 + 1/4 + \dots + 1/10)$
 $= 0.1429$

Situation 1: Elements of most concern when considering the risk of virus emergence (in human populations)

Element	Importance			
	Most	Very	Important	Not relevant
Human infections	27	2	0	0
Anim. transm. studies	14	12	1	0
Receptor binding	13	12	2	0
Population immunity	16	3	8	1
Infections in animals	7	12	8	0
Genomic variation	4	10	12	0
Antigenic relationship	3	10	12	2
Global distribution	1	9	10	0
Disease severity	0	3	6	15
Antivirals/Treatment	0	0	5	24

What is the risk that a novel virus has the potential for sustained human-to-human transmission? (novel = a virus that is not currently circulating in humans)

Situation 2: Elements of most concern when considering the potential impact to human populations

Element	Importance			
	Most	Very	Important	Not relevant
Disease severity	26	3	0	0
Population immunity	21	8	0	0
Human infections	16	5	3	3
Antiviral/Tx options	7	14	6	0
Antigenic relationship	7	13	7	0
Receptor binding	0	13	9	6
Genomic variation	3	7	9	7
Animal trans studies	2	8	12	6
Global distribution	2	3	12	11
Infections in animals	0	3	10	16

If the virus were to achieve sustained human-to-human transmission, what is the risk that a novel virus has the potential for significant impact on public health?

$$W_k = (1/K) \sum_{i=k}^K (1/i)$$

$W_1 = 1/10 (1 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + 1/5 + 1/6 + \dots + 1/10) = 0.2929$
 $W_2 = 1/10 (0 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + 1/5 + 1/6 + \dots + 1/10) = 0.1919$
 $W_3 = 1/10 (0 + 0 + 1/3 + 1/4 + 1/5 + 1/6 + \dots + 1/10) = 0.1429$
 etc....

¹ Edwards, W & Barron, FH. Organizational Behavior & Human Decision Processes 60; 1994

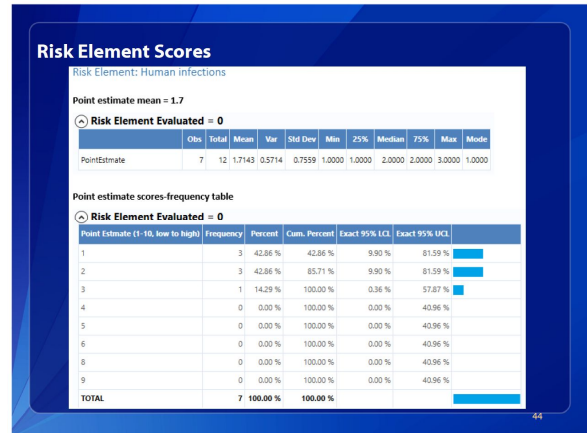
(7) スコアリングの標準化

分野専門家によるリスク要因のスコアリングは、以下のような仕組みで標準化が図られている。すなわち、ガイダンスを用いたスケーリングの標準化、スコア集計の際の記述統計分析、2 段階スコアリング、重み付け、不確実性の処理などである。

スケーリングの標準化に際しては、図のように、スコア事のガイダンスが与えられる。IRAT 事務局は、分野専門家によるスコアを収集する際、その根拠についても収集する。分野専門家間でデータがばらついている場合は、集計結果を専門家に還元して、再考の機会を与える。ただし、事務局による誘導、バイアスを避けるため、基本的には分野専門家の判断に任せている。

あるウイルス株の「人への感染」要因に対する

スコアの記述統計分析の例を図に示す。出現可能性やインパクトの算出には、スコアの平均値（点推定値）を用いるが、同時に、データのばらつきについても分析を行っている。例では、専門家のスコアは1~3に集積しており、全ての専門家が低リスクと評価していることが分かる。もし、スコアが大きくばらついている場合には、専門家間の意見が異なっていることを意味し、不確定要素が多く存在することが示唆される。また、スコア0がある場合は、データ不足によりそのリスク要因の評価が困難であると解釈される。



(8) リスク要因の情報が欠落する場合のリスク評価-感度分析

特定のリスク要因に関し情報が得られない場合には、感度分析を行う。例として2013年4月のH7N9のリスク評価の事例を図に示す。評価を実施したのは最初の症例が報告された直後であり、その時点で、実験動物における感染に関する情報は無かった。そのため、分野専門家のスコアを最小値の1、最大値の10、及び仮定値7を付与し、それぞれの場合で出現可能性及びインパクトの評価を算出した。その結果、出現可能性のリスク評価は5.24~6.98, インパクトのリスク評価は7.14~7.45と算出された。

Scoring Standardization

- Standardized scale for all elements
- Averaged point estimates
 - Examination of variability, range of scores across risk categories (low, moderate, high)
 - 2-phase scoring
 - Weighting
 - Indicators of uncertainty

Risk Element Scoring

Risk Element: Antivirals and Treatment Options

Selected Virus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
H7N9 [A/04/TN/17-007147-2/2017]										

Justification (include sources such as key reference(s), personal communication of data etc.):

Point Estimate (1-10)	Range	Confidence Score (0-4)
0	Low	0
1	Low	1
2	Low	2
3	Low	3
4	Low	4

Confidence Scoring Guide (for point estimate)

- 0: Low confidence, crude speculation only, due to lack of data or conflicting data
- 1: Weak correlation; educator guess; preliminary results of unknown reliability
- 2: Fair correlation; acceptable method; limited consensus on reliability
- 3: Good fit; small sample; reliable method; independent verification of closely related variable
- 4: Exact measure; large sample set; independent verification of same variable

Scoring the LPAI A(H7N9) Virus

- First cases reported March 31, 2013
- IRAT scoring April 2013
- Same two questions – Emergence and Impact
- Issue: The element *Transmission in Lab Animals* is ranked 2nd in importance to address the Emergence question, but
- No data available -

Situation 1: Emergence		H7N9 Lab Animal (1?)		H7N9 Lab Animal (7?)		H7N9 Lab Animal (10?)	
Element	Weight	R Score	W X RS	R Score	W X RS	R Score	W X RS
Human Infections	0.2929	5.00	1.46		1.46		1.46
Animal Model Trans	0.1929	1.00	0.19	7.00	1.35	10.00	1.93
Receptor Binding	0.1429	6.70	0.96		0.96		0.96
Population Immunity	0.1096	9.00	0.99		0.99		0.99
Infection in Animals	0.0846	6.00	0.51		0.51		0.51
Genomic Variation	0.0646	8.60	0.56		0.56		0.56
Antigenic Relationship	0.0479	6.00	0.29		0.29		0.29
Global Distribution (animals)	0.0336	1.00	0.03		0.03		0.03
Dz Severity	0.0211	9.00	0.19		0.19		0.19
Antivirals/TX	0.0100	5.40	0.05		0.05		0.05
Total	1.0001		5.24		6.40		6.98

Situation 2: Impact		H7N9 Lab Animal (1?)		H7N9 Lab Animal (7?)		H7N9 Lab Animal (10?)	
Element	Weight	R Score	W X RS	R Score	W X RS	R Score	W X RS
Dz Severity	0.2929	9.00	2.64		2.64		2.64
Population Immunity	0.1929	9.00	1.74		1.74		1.74
Human Infections	0.1429	5.00	0.71		0.71		0.71
Antivirals/TX	0.1096	5.40	0.59		0.59		0.59
Antigenic Relationship	0.0846	6.00	0.51		0.51		0.51
Receptor Binding	0.0646	6.70	0.43		0.43		0.43
Genomic Variation	0.0479	8.60	0.41		0.41		0.41
Animal Model Trans	0.0336	1.00	0.03	7.00	0.24	10.00	0.34
Global Distribution (animals)	0.0211	1.00	0.02		0.02		0.02
Infection in Animals	0.0100	6.00	0.06		0.06		0.06
Total	1.0000		7.14		7.35		7.45

(9) IRAT 事務局から分野専門家への情報提供

IRAT におけるリスク評価は、分野専門家の主体的な判断を尊重していることから、評価の際、基本的に事務局から分野専門家への資料などの提供は行っていない。専門家の判断に対する誘導やバイアスを避けるため、Factsheet 等の作成や提供は行わない。

(10) IRAT の H5N1 のプレパンデミックワクチン備蓄への応用

HPAI A(H5N1)は複数の Clade にまたがるウイルス株が循環しているが、10 項目のうち、「人の感受性」「レセプター結合部位」「抗ウイルス薬感受性」「重症度」「実験動物への感染」のリスク要因は株間で類似していると考えられるため、株間比較の

ためのリスク評価からは除外し、「人への感染」「抗原性」「(鳥での)蔓延状況」「動物への感染」「遺伝子変異」の 5 項目のみを用い、ワクチンウイルス株との関連度を評価した。その際、WHO ワクチン候補株 (Candidate Vaccine Virus: CVV) 及び米国のプレパンデミックワクチン備蓄株 (Strategic National Stockpile: SNS) との関連をそれぞれ評価した。

専門家による 5 項目の評価結果を、同専門家へ還元し、ディスカッションを通じコンセンサスを形成した。

重み付け係数 (Surrogate) を用い、SNS と CVV との関連を評価した。その結果、CVV に対する抗原関連性スコアは、clade1.1.2 が最高値となり、唯一スコアが 5 を超えた。一方、米国の備蓄株に対しては、2.3.2.1c、2.3.2.1a、2.1.3.2a も 5 以上のスコアとなった。米国 BARDA は、ワクチン製造期限、利用可能性、ワクチン製造上の契約等も考慮し、最終的に clade2.3.2.1a をプレパンデミックワクチンの備蓄株に選定した。

Adapting IRAT to compare H5N1 Viruses for Strategic National Stockpile Selection (2014)

- Slightly different questions; targeted application
- Question 1: Considering the vaccine antigens that are in the US Strategic National Stockpile or are currently being generated for this purpose, what A(H5N1) viruses pose the greatest potential risk to impact public health?
- Question 2: Considering what CVVs are available or in development, what H5N1 viruses pose the greatest potential risk to public health?

Risk Element Review

Assumes each element will provide a way to differentiate the viruses and compare differences (10 Elements below)

Human Infections
Antigenic Relationship
Global Distribution
Infection in Animals
Genomic Variation

Population Immunity
Receptor Binding
Antiviral Treatment Options
Disease Severity
Transmission in Animal Models

Some Element(s) not helpful in discriminating/comparing H5N1 viruses

32

Average risk scores multiplied by weight factor for each virus, April 2014

Element	H5N1 Clades									
	1.1.1	1.1.2	2.1.3.2a	2.2.1	2.2.1.1	2.3.2.1a	2.3.2.1b	2.3.2.1c	2.3.4.2	7.2
Human Infections	1.96	3.06	2.28	2.28	0.91	1.96	1.05	1.83	1.83	0.59
Global Distribution (animals)	0.63	0.78	0.78	0.47	0.47	0.94	0.89	1.21	0.74	0.67
Infection in Animals	0.45	0.63	0.63	0.66	0.27	0.57	0.48	0.72	0.51	0.42
Genomic Variation	0.12	0.25	0.13	0.13	0.08	0.16	0.12	0.25	0.11	0.19
Total	3.16	4.73	3.83	3.54	1.73	3.63	2.54	4.01	3.18	1.88

35

Approach

Assess the five remaining elements of the Influenza Risk Assessment Tool as they apply to the H5N1 clades in circulation since 2011

5 elements (in rank order priority):

1. Human Infections
2. Antigenic Relationship of the Viruses
3. Global Distribution
4. Infection in Animals
5. Genomic Variation

33

Summary Risk Score: Average Antigenic Relatedness to CVV (x 0.2567 surrogate weight)

Element	H5N1 Clades									
	1.1.1	1.1.2	2.1.3.2a	2.2.1	2.2.1.1	2.3.2.1a	2.3.2.1b	2.3.2.1c	2.3.4.2	7.2
Risk Scores X Weight for 4 Elements	3.16	4.73	3.83	3.54	1.73	3.63	2.54	4.01	3.18	1.88
Antigenic Relatedness (CVV)	0.59	0.69	0.59	0.59	1.54	0.59	0.59	0.59	0.69	2.05
Total	3.75	5.42	4.42	4.13	3.27	4.22	3.13	4.60	3.87	3.93

36

Approach

Score 4 of 5 elements with weighting for H5N1 viruses:

Element	Surrogate
Human Infections	0.4567
Antigenic Relationship of the Viruses	0.2567
Global Distribution	0.1567
Infection in Animals	0.0900
Genomic Variation	0.0400

34

Summary Risk Score: Average Antigenic Relatedness to SNS (x 0.2567 surrogate weight)

Element	H5N1 Clades									
	1.1.1	1.1.2	2.1.3.2a	2.2.1	2.2.1.1	2.3.2.1a	2.3.2.1b	2.3.2.1c	2.3.4.2	7.2
Risk Scores X Weight for 4 Elements	3.16	4.73	3.83	3.54	1.73	3.63	2.54	4.01	3.18	1.88
Antigenic Relatedness (SNS)	0.77	1.21	1.28	0.69	2.05	1.98	1.98	1.98	1.62	2.05
Total	3.93	5.94	5.11	4.23	3.78	5.61	4.52	5.99	4.80	3.93

37

Summary of Scoring
Viruses with 7 highest SNS scores

H5N1 Virus	Antigenic Relatedness* to SNS	Antigenic Relatedness* to CVV
2.3.2.1c	5.99	4.60
1.1.2	5.94	5.42
2.3.2.1a	5.61	4.22
2.1.3.2a	5.11	4.42
2.3.4.2	4.80	3.87
2.3.2.1b	4.52	3.13
2.2.1	4.23	4.13

CVV = A/duck/Bangladesh/19097/2013-like 2.3.2.1a
* Based upon HI testing

H7N9 scoring w/weighted Elements

Situation 1: Emergence		H7N9 April 2013		H7N9 May 2013		H7N9 February 2014	
Element	Weight	R Score	W X R S	R Score	W X R S	R Score	W X R S
Human Infections	0.2929	5.00	1.46	5.00	1.46	6.70	1.96
Animal Model Transmission	0.1929	7.00	1.35	7.00	1.35	5.30	1.02
Receptor Binding	0.1429	6.70	0.96	6.30	0.90	6.00	0.86
Population Immunity	0.1096	9.00	0.99	9.00	0.99	9.00	0.99
Infection in Animals	0.0846	6.00	0.51	4.70	0.40	6.00	0.51
Genomic Variation	0.0646	8.60	0.56	8.60	0.56	7.80	0.50
Antigenic Relationship	0.0479	6.00	0.29	3.70	0.18	3.30	0.16
Global Distribution (animals)	0.0336	1.00	0.03	4.70	0.16	5.50	0.17
Dz Severity	0.0211	9.00	0.19	8.50	0.18	8.50	0.18
Antivirals/TX	0.0100	5.40	0.05	5.80	0.06	6.30	0.06
Total	1.0001		6.39		6.24		6.41

(11) 低病原性鳥インフルエンザ (LPAI) A(H7N9) に対する IRAT 評価

2013年3月31日、中国は3例のLPAI A(H7N9) 感染症例をWHOに報告した。中国のWHO協力センターは、分離されたインフルエンザウイルスの全ゲノムを分析した。すぐさま、米国CDCはIRATを用いて、H7N9ウイルスのリスク評価を行った。

動物の感染実験は開始されていたが、結果は得られない状況であったことから、「実験動物への感染」項目を除く9項目について、分野専門家のリスク評価を求めた(前述)。実験動物に対する感染は、レセプター結合部位等の他のリスク要因と関連があることが知られていることから、実験動物への感染の評価を7と仮定するとともに、最小値1及び最大値10も投入する感度分析を行い、出現可能性スコア5.24~6.98、インパクトスコア7.14~7.45を得た。

初期評価の1か月後の2013年5月には、追加情報をもとに、IRATの再評価を実施した。さらに、2014年2月には、実験動物への感染などの追加情報をもとに、IRATの結果がアップデートされた。

(12) ウイルス株の選定

IRATの対象となるウイルスは、人で流行していないウイルスである。継続的なヒト-ヒト感染が認められるウイルスは対象とならない。人の感染症例が無い場合でも必要と判断されればIRATの対象となる。BARDAやWHOから直接依頼があった場合にはリスク評価を実施する。出現可能性やインパクト評価の上位3項目のリスク要因に関する情報は最低限必要となる。市民における懸念が高まった場合にも、IRATを活用できる。

Selection of Viruses

- Recognition (prepandemic) phase of pandemic intervals – sustained human to human transmission obsoletes use of IRAT
- May or may not be cause of human cases (differs from WHO criterion-TIPRA)
- Direct request by HHS-BARDA or WHO
- Must have minimal threshold of information; for example top 3 weighted elements
- Public concern

(13) IRATのコスト(人的・財政的資源)

IRAT事務局はCDC内に設置され、プロジェクト

マネージャー 1 名、上級アドバイザー 3-4 名に加え、コミュニケーションや書類作成管理のサポートがある。全員 CDC の職員であり、プロジェクトマネージャーに対しては約 30%、上級アドバイザーに対しては約 5%の業務負担となる。IRAT は CDC の通常業務の 1 つであり、追加的な人件費は生じていない。分野専門家が CDC 職員である場合の人件費は事務局同様である。CDC 外の分野専門家はボランティアである。

3 . BARDA 専門家との会議

BARDA は、米国保健福祉省(Department of Health and Human Services) の下部組織で、生物・科学・核事象、パンデミックインフルエンザ、新興感染症等の国家に対する脅威に対処するための組織である。プレパンデミックワクチンの備蓄に関しては、その実務を担当している。

当初、BARDA を訪問し、関係者との会議を予定していたが、悪天候のためワシントン DC 行きのフライトが欠航となったため訪問をキャンセルせざるを得なかった。急遽、アトランタ空港の会議室と BARDA 会議室を中継し、1 時間の電話会議を行った。

(1) 米国のプレパンデミックワクチン備蓄

米国では、国のパンデミック準備計画で、2000 万人分のプレパンデミックワクチンの備蓄が決定されている。国家備蓄プログラムが設立されたのは 2004 年で、2009 年には、2000 万人分の H5N1 ワクチン備蓄を達成した。

2012 年には、米国で豚の変異型 H3N2 ウイルス (H3N2v) による人の感染症のアウトブレイクが発生し、研究用ワクチンロットが生産され、臨床試験が実施された。

2013 年には、中国で H7N9 のアウトブレイクが発

生し、研究用ワクチンロットが生産され、臨床試験が実施された。バルク抗原が備蓄された。

2015 年には、米国で鳥の H5N8 アウトブレイクが発生し、臨床用ワクチンロットが生産された。臨床試験が実施中である。

2017 年には、中国で過去最大となる H7N9 の第 5 波流行が発生し、研究用ロットが生産された。臨床試験が計画中で、バルク抗原が備蓄された。

2018 年 1 月現在、H5N1 及び H7N9 ワクチンが合計 2000 万人分備蓄されている。内訳は明らかにされていない。

(2) プレパンデミックワクチン生産

米国では、米国で承認された季節性インフルエンザワクチンの製造を 5 社のワクチンメーカーと契約し行っている。プレパンデミックワクチンの開発と製造は、季節性インフルエンザワクチン生産の製造プロセス、設備、システム、人材を用いて行われている。

(3) CDC と BARDA との連携、IRAT の関与

CDC は IRAT を用いて、動物のインフルエンザウイルスのリスク評価を提供することで、間接的にプレパンデミックワクチンの株選定に寄与している。最終的な株の選定とワクチンメーカーへの製造の指示は、ワクチン製造の実務的な側面も考慮し BARDA が行う。プレパンデミックワクチンの全備蓄量の決定は、BARDA は所管せず、国のパンデミック戦略で決定されている。

4 . 韓国及び台湾の現状

韓国では、2007 年に HPAI A(H5N1)のプレパンデミックワクチンの開発が開始され、2016 年に Green Cross 製ワクチンが承認された。同国 CDC には、

様々なリスクアセスメントを担当する新たな部署が設立されたが、インフルエンザウイルスのリスクアセスメントは実施していない。

台湾では、プレパンデミックワクチンは、製造承認を早める手続きは行っており、パンデミック発生時に初動対応者に対してのみ接種を行う方針となっており、備蓄は行っていない。

D. 考察

1997年、香港でHPAI A(H5N1)の人の感染が報告されて以来、H5N1は、パンデミックインフルエンザが最も懸念されるウイルス亜型であった。しかし、2009年、パンデミックを引き起こしたのは、ブタ由来のH1N1pdmウイルスであった。

2012年、米国の12州でブタの変異型インフルエンザウイルスA(H3N2)vに309人が感染した。2013年には中国で、低病原性鳥インフルエンザ(LPAI) A(H7N9)の人への感染症患者が多発し、現在まで続いている。2017年には過去最多の感染者を記録した第5次流行が発生した。さらに、2014年以降、日本を含む世界各地の野鳥や家きんで、A(H5N2)、A(H5N3)、A(H5N6)、A(H5N8)等の世界的な流行が発生している。これらA(H5)亜型のインフルエンザウイルスは、H遺伝子の分析で、新たなclade2.3.4.4と分類され、従来のA(H5N1)とは異なっている。うち、A(H5N6)は、2014年に中国で10人の死亡を含む16人の感染者が報告された。1997年以降関心の中心にあったH5N1は、2016年以降、年間症例数は10例以下と激減している。

米国は、リスク評価に基づくパンデミック準備計画の実施のために、2009年のH1N1pdmによるパンデミックの翌年に、いち早く、安定的に運用でき、透明性の高いリスク評価の枠組みとしてIRATの開発に着手した。米国のプレパンデミックワク

チンの製造備蓄は、3層構造の意思決定プロセスがあると考えられる。すなわち、プレパンデミックワクチンの備蓄の可否及び備蓄量の決定、ウイルス株の選定と製造備蓄の実務、パンデミックの潜在的なリスクを有するウイルス株のリスト作成である。それぞれ、政府、BARDA、CDCのIRATが中心的な役割を担っている。現在、米国では、H5N1とH7N9に対するプレパンデミックワクチンが備蓄されているが、H5N1ワクチン株選定には、IRATのリスク評価が基礎資料として用いられている。また、H7N9に対しては、発生直後から迅速にIRATが運用され、適宜アップデートされている。

IRATは、パンデミックの間期に、透明性を確保した上で科学的合理性に基づく政策決定が行なわれるためのサポートツールであり、次のパンデミックウイルスの予測に使うものではない。基本構造は、専門家のコンセンサス形成プロセスである。専門家は、動物衛生、公衆衛生、実験室研究、実地疫学とされ、国立の行政機関や研究機関の所属及び海外の専門家となっている。新たな専門家の選出にあたっては、専門家による推薦とCDCの審査が必要であり、科学的な専門性のみならず、公正性、公衆衛生施策への寄与等が確保される仕組みとなっている。

WHOは、2009年のパンデミック対応の反省から、当時のPandemic preparedness planを大幅に改訂し、従来のパンデミックフェーズに応じた型通りの対応から、リスクアセスメントに基づいた柔軟な対応へと修正している。プレパンデミックワクチンは、パンデミック発生以前に製造備蓄されるものであるから、パンデミックを起こす潜在的なリスクを有するウイルスを探知し、ワクチン株を選択する必要がある。動物におけるインフルエンザウイルスは変異を繰り返し、公衆衛生に対する

脅威も刻々変化している。

我が国では、2006年からパンデミック準備計画の一環として、プレパンデミックワクチンの備蓄が行われ、複数の異なるウイルス株で合計3000万人分が常時備蓄されている。プレパンデミックワクチン株の選定は、国内及び諸外国の鳥インフルエンザの発生状況、交差免疫性試験のデータ、鶏卵培養法ワクチンとともに細胞培養法ワクチンの参入等を考慮して行われてきたが、ワクチン株の選考において、ウイルスのパンデミックリスクの評価がどの程度行なわれ、どのように関与しているのかは定かではない。我が国では、H5N1以外のウイルスワクチンは備蓄されていない。最近のA(H7N9)の中国における流行や鳥におけるclade2.3.4.4のA(H5)亜型の世界的蔓延状況を考えると、A(H5N1)以外の動物のインフルエンザウイルスの評価とワクチン株候補として検討されるべきである。

仮に日本で日本版IRATを実践することを考えた場合の課題について考察する。

IRATはヒトで流行していないインフルエンザウイルスのリスク評価の枠組みであることから、日本の新型インフルエンザ等対策行動計画における日本版IRATの位置付けと役割を明確にすることが必要である。さらに、プレパンデミックワクチンの製造と備蓄における意思決定に関しても、日本版IRATの役割を明確にする必要がある。そもそもIRATはリスクの高低により、ウイルス株の優先順位をつけることは可能であるが、プレパンデミックワクチン備蓄の是非や備蓄量を決定することはできない。そこは行政判断の範疇となるであろう。また、最終的なプレパンデミックワクチン株の選定においては、抗原の収量効率など製造上の実務的な要素が判断に必要なになるが、IRATと切り離し

た方が分かりやすい。米国のように、リスク評価と株選定は一定の独立性を保つ方が合理的であると考ええる。

IRATの実際の運営には、事務局の強力なサポートが必要となる。米国のIRAT事務局は、CDCのインフルエンザ部に設置され、高い専門性とマネージメント能力を備えた上級スタッフが事務局を支えている。米国内の政府機関、国立専門機関から多くの専門家が選出されていることから、IRATには専門性ととも、公共性、公平・公正性の確保が重要となる。さらに緊急時における迅速さも求められるであろう。事務局には、高い信頼性と説得力が求められることから、民間機関が事務局を務めるのは容易ではない。国立感染症研究所が日本版IRAT事務局機能を提供する可能性は検討すべきであるが、人的・財政的な資源の担保が不可欠と考える。

さらに、専門家の定義、規模、構成を定める必要がある。リスク要因の評価に必要な専門性を明確に定義し、適切な専門家を選出することが重要となる。米国で採用されている専門性、すなわち、動物衛生、公衆衛生、実験室検査・研究、実地疫学を採用することは、合理的であると考えるが、我が国では、米国に比べ実地疫学者が極めて少ない点は考慮する必要がある。事務局に求められる専門性、公共性、公平・公平性、信頼性は、専門家にも求められる。我が国では、新型インフルエンザ専門家会議等の専門家が、日本版IRATの専門家の候補となりうるが、実際の選出にあたっては丁寧な検討が必要と考える。

専門家への研修と合意形成プロセスも重要である。IRATでは、新たな分野専門家へは研修が行なわれている。IRATは、専門家のコンセンサスが本質である。事務局から専門家への一方向の単なる

アンケート調査ではない。個々の専門家の独立性を担保しつつ、双方向の意見交換も含めた合意形成のプロセスを整備する必要があるであろう。また、専門家の選出にあたっては、農林水産部局などとの連携も求められる。

今年度 BARDA への訪問が行えず、プレパンデミックワクチン株の選定、製造、備蓄に関する要因や、IRAT の結果の利用の枠組みについての情報、また、IRAT と BARDA の独立性と連系についての情報収集は不十分であった。上に記載したとおり、ウイルス株のリスク評価とワクチン製造の是非を切り離して実施することを考えると、それらの情報収集は必要と考える。

IRAT が米国国内での利用のみを想定していることも大きな制約である。IRAT は、米国の行政組織、公的研究機関の仕組みをベースに構成されており、諸外国での適応は想定していない。また WHO が開発した TIPRA が対象としているヒト感染が確認されたインフルエンザウイルスを対象としたリスク評価の枠組みではデータがより収集しやすく不確実性を軽減できることも考えられる。さらに、WHO が TIPRA の運用によって、日本や周辺国への影響も変化することが想定される。日本への適応を考える場合には、WHO の TIPRA を研究する必要がある。

E. 結論

IRAT は米国 CDC が開発したウイルスのリスク評価のツールである。基本構造は、専門家の独立したリスク評価とコンセンサス形成である。IRAT は動物のインフルエンザウイルスを、人の感染症としての出現可能性と出現した際のインパクトの 2 軸で評価する。IRAT は、様々なウイルス株の優先順位をつけることは可能であるが、プレパンデミックワクチン株の選定と製造備蓄は IRAT の結果の

みで行うことはできず、BARDA が決定権を有している。備蓄戦略・備蓄量の決定は更に上位の国家戦略で決定されている。

IRAT の日本への導入は検討する価値はあると考えるが、その際、パンデミック準備計画における日本版 IRAT の役割の明確化、十分な人的財政的裏付けのある事務局の確保、専門家の定義・構成・選出方法、専門家への研修と合意形成プロセス、農水など多分野連携などが課題となるであろう。IRAT は米国国内で運用することを目的としている。今後、プレパンデミックワクチン備蓄において、日本版 IRAT を運用するためには、BARDA や WHO の TIPRA 等における情報収集を行いさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

参考資料 1 米国 CDC における IRAT 及びインフルエンザ専門家との会議アジェンダ

1. Influenza Risk Assessment Tool (IRAT)
2. Monitoring Novel Influenza A viruses
3. Candidate Vaccine Virus development for novel influenza viruses
4. Overview of the Strategic National Stockpile
5. Medical Countermeasures for deployment in an influenza pandemic
6. Distribution of pandemic influenza vaccines
7. Monitoring of pandemic influenza vaccine adverse event

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年