

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行われているが、動物由来インフルエンザウイルスの系統的なリスク評価は行われていない。本研究は、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を目的に、IRATに関する文献収集、米国CDC視察、米国BARDA関係者との電話会議・視察、WHO本部関係部署の視察、WPROのPIP関係者からの情報収集、Options for the Control of Influenza conferences Xにおいて情報収集を行った。

米国の備蓄は、2005年に策定されたインフルエンザパンデミック国家戦略（National Strategy for Pandemic Influenza）を根拠としている。ワクチン株は、IRATの結果を参考に、Biomedical Advanced Research and Development Authority（BARDA）が所管するインフルエンザリスク管理会議で決定される。ワクチン備蓄は政治的決定事項であり、IRATが規定するものではない。

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。

WHOは、2011年発行のPandemic influenza preparedness Framework(PIP)に沿って加盟国及び国際社会のパンデミック準備計画を推進しているが、プレパンデミックワクチンはその範疇になく、TIPRAは、プレパンデミックワクチンとは関連がない。TIPRAは、IRATを雛形として開発されており、基本構造は共通しているが、TIPRAが米国のパンデミック対策という目的があるのに対し、TIPRAはPIPとの関連は不明確である。

世界でプレパンデミックワクチンの備蓄を行っているのは日本及び米国のみである。日本のプレパンデミックワクチン株の選定は当初H5N1のあらゆる株をカバーしていたが、世界的な疫学状況に応じ、独自のリスク評価基準を設け、危機管理上重要なウイルスを選択するようになった。しかし、日本のリスク評価とウイルス選定には、迅速性、包括性、科学的根拠に課題がある。備蓄を継続するのであれば、IRATのような包括的、組織的なリスク評価手法の導入が望ましいが、日本の複雑な意思決定プロセスとの連携（出口の明確化）、関連する公式・非公式の膨大な情報の収集と分析、専門家の選出、専門家間の情報ギャップの最小化、透明性の確保、強力な事務局の存在などの課題克服が必要である。近年、パンデミックワクチンの開発製造にかかる期間の短縮化が期待できる状況になり、プレパンデミックワクチン備蓄の必要性について議論が継続されている。新たなリスク評価システムには膨大なコストが予想されることから、まず、備蓄の必要性に関する結論次第での議論が必要と考える

研究目的

プレパンデミックワクチンは、人に対するリスクの高い動物由来インフルエンザウイルスを、パンデミック発生前にワクチン株として製造備蓄するものである。我が国では、2006年から、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が製造され、clade の異なる 3 種類のワクチン株合計 3000 万ドース備蓄されているが、3年で破棄となるため、毎年破棄量を新たに製造備蓄している。これまで A(H5N1) 以外の亜型の備蓄は行われていなかったが、近年中国において A(H7N9) 亜型の鳥インフルエンザが鳥で蔓延し、人への感染も多数報告されていることから、2018 年、同亜型のプレパンデミックワクチンの備蓄が決定された。

最近では、ブタインフルエンザウイルスの A(H3N2)v や鳥インフルエンザ A(H5N6) などによるヒトへの感染が報告されており、様々な動物由来ウイルスによるパンデミックへの進展が懸念されるが、系統的なリスク評価は行われていない。米国や WHO は、それぞれ、Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) 及び Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) と称するリスク評価ツールを開発運用しているが、我が国でも同様のツールの導入が必要と考えられる。本研究は、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目的である。

A. 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た文献的考察を行う。

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した。

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。

5. WHO 本部視察

WHO 本部の関係部所である TIPRA 事務局、インフルエンザ部、Pandemic influenza preparedness framework (PIP) 担当部所を視察し、担当者から情報収集を行った。

6. アジア地域・WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO) 地域におけるプレパンデミックワクチン備蓄とインフルエンザウイルスのリスク評価に関する計画と実績

(1) WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO) インフルエンザパンデミック準備計画 (PIP) におけるプレパンデミックワクチン担当部局の視察及び担当者からのヒアリング

WHO 関係者を通じ、WPRO の担当者とコンタクトを取り、WPRO 視察、担当者から直接ヒアリングを行い、情報を収集する。

(2) Options for the Control of Influenza conferences (以下 Options 会議) における情報収集

Options 会議は、the International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (isirv: インフルエンザ及びその他呼吸器ウイルス感染症国際学会) が 3 年に 1 回主催する国際会議である。様々な国際学術会議の中でも、季節性インフルエンザ及びパンデミックインフルエンザに対する予防、コントロール、治療に特化した最大の学会で、国際的な主要なテーマに関するあらゆるイベントが開催される。世界中からインフルエンザの研究者、公衆衛生関係者が一同に介する会議である。本学会の関連する発表、シンポジウム等のイベントに参加し、演者、関係者から直接ヒアリングする

7. 日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄プロセスの分析

日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄の経

緯を関連する資料、会議録をレビューする。

B. 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 を元に開発された。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

(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)

(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、以下の様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。

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。

(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。

(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 $W1=1/10(1+1/2+1/3+1/4 \dots 1/10)$
=0.2929

第2位の係数 $W2=1/10(0+1/2+1/3+1/4 \dots 1/10)$
=0.1919

第3位の係数 $W3=1/10(0+0+1/3+1/4 \dots 1/10)$
=0.1429

(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ルリングの標準化、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。

スケール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。

(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

H5N1 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。

(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。

(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。

(1) 米国のプレパンデミックワクチン備蓄

米国は我が国同様、プレパンデミックワクチンの備蓄を国家戦略としている。同備蓄は、2005 年に策定された同国 Homeland Security Council によるインフルエンザパンデミック国家戦略 (National Strategy for Pandemic Influenza) を根拠として実施されている。備蓄量は、ウイルス株毎に、2000 万人分 (4000 万ドース) を目標としているが、実際の備蓄量は、緊急性、時期、予算等を考慮し、状況に応じて決定される。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) インフルエンザリスク管理会議 (Influenza risk management meeting:IRMM)

米国におけるプレパンデミックワクチンウイルスは、IRAT (Influenza Risk Assessment Tool) のリスク評価結果を参考に、インフルエンザリスク管理会議(IRMM)で決定される。IRMM は、BARDA が主催し、米国 CDC、FDA 等の関係機関が参加する会議である。会議では、IRAT 結果の共有が行われるが、最終的な決定は、政治的判断で行われる。

(3) 米国における備蓄ワクチンの管理

備蓄ワクチンのライセンスは 1 年で失効するが、「備蓄は資産」との考えに基づき、自動的に破棄することはしない。毎年、備蓄ワクチンの安定性を検証しつつ長期間保存する。

(4) IRAT とプレパンデミックワクチンの生産及び備蓄の関連

プレパンデミックワクチンの生産、備蓄は政治的な決定事項である。IRAT は、プレパンデミックワクチンの生産を含めた国家戦略上、政府から CDC に付託されたものである。IRAT はプレパンデミックワクチン戦略を実現するためのツールであるが、ワクチン戦略の是非や備蓄量を決定するものではない。

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。

(5) 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。

3. 世界におけるプレパンデミックワクチン備蓄の状況と WHO のポジションと TIPRA

文献的考察や視察で得られた情報によると、世界でプレパンデミックワクチンの備蓄を行っている国は、米国と日本のみである。WHO は、TIPRA を開発運用しているが、プレパンデミックワクチンに関心はなく、TIPRA とプレパンデミックワクチンに関連はない。

TIPRA は、パンデミックに発展する可能性のある動物由来インフルエンザウイルスのリスク評価を適切なタイミングで行うことを目的に、WHO が運用している。さらに、透明性の確保、知識ギャップを特定し速やかに調査へつなげること、情報共有を推進することも目的とされている。

TIPRA は、米国の IRAT を雛形に開発されており、事務局による対象ウイルスの選定、リスク評価項目毎のスコア付与による専門家委員のリスク評価、デルファイ法によるリスク評価内容の合意形成などの基本構造は類似している。

(1) TIPRA の組織と専門家

TIPRA は、WHO 本部内に設置された事務局と、世界中の 31 人の専門家により運用されている。事務局は 3 人の技術職スタッフからなる。

専門家は、WHO 地域事務局から疫学専門家 5 人、WHO 協力センター (日本、米国、英国、オーストラリア、中国) からウイルス学、臨床医学、疫学専門家 9 人、H5 亜型ウイルスのレファレンスラボ及び協力機関 (欧州 CDC、米国 CDC、オランダエラスムス医学センター、ウイスコンシン大学) からウイルス学専門家 10 人、国際獣疫事務局 (OIE) 本部、OIE レファレンスラボ、国連食糧農業機関 (FAO) 本部から動物衛生の専門家 7 人が選出されている。

(2) TIPRA のプロセス

TIPRA のプロセスの 1 例を示す。事務局は、対象ウイルスを決定し、ウイルスごとの基礎資料となるウイルスプロファイルを作成する。事務局は、専門家候補に参加の意思及びどのリスク評価項目を評価するかを確認する。その後、事務局は、ウイルスプロファイルのドラフトを専門家に送付し、専門家からの修正、追加情報などを得て最終版を作成し、専門家に再送付する。専門家は自身の専門分野となるリスク評価項目に関し、10 点満点でスコアを与える。すべての専門家から得られたスコアを事務局が集計し、専門家にフィードバック、電話会議等でファイナライズし、最終報告書を作成、公開する。

(3) TIPRA のリスク評価項目

IRAT では、動物由来インフルエンザウイルスに関する 10 項目を用いているが、TIPRA では、人におけるリスク項目 3 項目（人への感染性、感染患者の重症度、免疫保有状況）、ウイルス学的特徴に関する 4 項目（動物実験モデルにおける感染性、レセプター結合部位の特徴、抗ウイルス薬に対する感受性、ウイルス遺伝子の変異）、ウイルスの生態・疫学に関する 2 項目（動物における分布状況、動物における感染の特徴）からなる 9 項目が用いられている。

(4) 専門家によるスコアリング基準とリスク評価の集約

専門家は、WHO 事務局によるリスク評価ガイド（risk element guide）に準じ、リスク評価項目毎に、低リスクと考える場合は 1～3 ポイント、中等度リスクの場合は 4～7 ポイント、高リスクの場合は 8～10 ポイントを点推定評価として付与する。また、評価の不確実性評価のため、リスクを区間推定で評価し、最小値と最大値も付与する。さらに、自らの評価に対する「自信」も 5 段階で評価する。評価スコアは、専門家による情報源・解説文とともに事務局に提出される。

事務局は粗集計結果を専門家にフィードバックし、協議を経てファイナライズする。さらに、出現可能性に関連の高い 6 項目（レセプター結合部位の特徴、動物実験モデルでの感染性、人に対する感染性、遺伝子分析の特徴、動物に対する感染、地理的分布）、インパクトに関連の高い 6 項目（人感染症の重症度、免疫保有状況、抗ウイルス薬感受性、遺伝子分析の特徴、レセプター結合部位の特徴、人への感染性）に順位に応じた重み付けをした上で、出現可能性のスコアを算出する。すなわち、評価項目毎に専門家がつけたスコアの平均値と重み付け係数を掛けた値の合計値が、対象ウイルスの出現可能性及びインパクトのスコアとなる。

(5) TIPRA の対象となるインフルエンザウイルス

米国の IRAT では、人への感染の有無を問わず、リスク評価が必要と考えられた場合はリスク評価を実施するが、TIPRA においては、人への感染が確認された動物由来インフルエンザウイルスに限定されている。対象ウイルスは、TIPRA 事務局で決定される。通常は、同一亜型で H 遺伝子 Clade を限定して決められることが多いが、近年世界中の野鳥や家禽類で蔓延している Clade2.3.4.4 の H5 亜型ウイルス（H5N2, H5N6, H5N8 等）は、一括して評価対象ウイルスとされたため、専門家による評価の混乱を招いた。

(6) TIPRA 事務局によるウイルスプロファイル作成

TIPRA 事務局は、対象ウイルスのリスク評価を専門家へ求めるにあたり、ウイルスプロファイルと称

する膨大な資料を作成する。これは世界中の、サーベイランスデータ、研究発表、論文及び未公開の最新情報を網羅した最新知見の要約である。情報源として、WHO の動物由来インフルエンザリスクアセスメント（月報）、疾病アウトブレイクニュース（DON）、OIE によるアップデート、FAO の EMPRES watch などの Bulletin、学術論文、GISAID や GenBank の遺伝子登録データ、Flutrackers や ProMed 等の情報サイトも用いられている。（図 5）

事務局では、専任の技術職スタッフがほぼフルタイムで数か月かけてドラフトを作成する。ドラフトは、専門家へのコンサルテーションにより修正や未公開最新情報の提供を受け、最終版が取りまとめられる。このウイルスプロファイル文書により、TIPRA 専門家は、最新知見を共有した上でリスク評価を行うことが可能となる。尚、ウイルスプロファイルは公開されていない。

(7) TIPRA のリスク評価結果

2019 年 4 月 30 日現在、TIPRA のリスク評価結果は公開されていない。

4 . TIPRA と IRAT の比較

昨年度の研究において米国 CDC で収集した情報を含め、IRAT と TIPRA を比較する。

IRAT は 2010 年から、TIPRA は 2016 年から運用されている。どちらも、新型インフルエンザ対策のため、動物由来インフルエンザウイルスの人におけるパンデミック発生のリスク評価を行うことを目的としているが、IRAT がプレパンデミックワクチン備蓄を含めた米国のパンデミック戦略に寄与するという出口が示されているのに対し、TIPRA では PIP との連携は不明確である。

TIPRA の対象ウイルスは、人への感染が確認されたものに限定されているが、IRAT ではその限定はない。

IRAT 専門家は、主に米国の公的機関職員の専門家から選出されているのに対し、TIPRA では、WHO のインフルエンザネットワークのパートナーを中心に選出されている。専門家の人数は、両者とも 30 人程度である。専門家がどの項目の評価を求められるのかは、IRAT では CDC が決定するが、TIPRA においては専門家が自己申告する。

TIPRA では、事務局がウイルスプロファイルを作成するが、IRAT 事務局はそのような基礎資料は作成しない。TIPRA では、ウイルスプロファイルによって全ての専門家が世界中の最新情報を網羅的に把握した上で専門分野のリスク評価を行うことが可能となっている。

表 1 IRAT と TIPRA の特徴の比較

	IRAT	TIPRA
事務局の所在	米国CDC	WHO
対象	米国のパンデミック対策	世界のパンデミック対策
目的	<ul style="list-style-type: none"> 動物由来ウイルスのリスク評価 ワクチンや診断ツールの開発における優先順位の決定 透明性の高いリスク評価枠組み コミュニケーションツール 情報共有 情報ギャップの特定 人で蔓延した場合のインパクト評価 	<ul style="list-style-type: none"> 動物由来ウイルスのリスク評価 透明性の高いリスク評価枠組み コミュニケーションツール 情報共有 情報ギャップの特定
パンデミック準備計画との連携	明確	不明確
プレパンデミックワクチン戦略との連携	あり	なし
対象ウイルス株の選定方針	人の感染の有無に関わらず、評価の必要性が認められた動物由来ウイルス	人の感染が確認された動物由来ウイルス
対象ウイルス株	亜型、遺伝子型レベルで特定	一定せず
専門家	米国内の公的機関を中心に30~35人程度	世界中から31人
事務局による基礎情報作成	なし	ウイルスプロファイル書類作成
リスク評価項目	10項目	9項目
リスク評価方法	専門家によるスコア付与	専門家によるスコア付与
出現可能性評価に用いる項目	10項目	6項目
インパクト評価に用いる項目	10項目	6項目
コンセンサス形成方法	デルファイ法	デルファイ法

表2 IRATとTIPRAのリスク評価項目

IRAT	TIPRA
人への感染性	人への感染性
人の感染症の重症度	人の感染症の重症度
人口の免疫保有状況	人口の免疫保有状況
ワクチン(候補)との抗原関連	
ウイルス遺伝子変異	ウイルス遺伝子変異
レセプター結合部位	レセプター結合部位
動物実験モデルでの感染性	動物実験モデルでの感染性
抗ウイルス薬への感受性	抗ウイルス薬への感受性
動物での蔓延状況	動物での蔓延状況
動物における感染	動物における感染

5. アジア・WPRO 地域のプレパンデミックワクチン備蓄とリスク評価に関する情報

(1) WPRO 視察と情報収集

WHO 関係者、WPRO の PIP 担当者とコンタクトを取ったが、プレパンデミックワクチンやリスク評価(TIPRA)担当者を特定することはできなかった。WHO 本部では、TIPRA を実施しているものの、地域支部では Agenda となっていないことが明らかとなった。当初は、WPRO に視察訪問し、関係者からヒアリングするべく、PIP 担当者に相談したが、訪問に関しては丁重に断られ、断念せざるを得なかった。

(2) 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、備蓄は行ってない。

(3) Options 会議における情報収集

今年の第10回会議(OptionsX2019)は、2019

年8月28日から9月1日までシンガポールで開催され、研究協力者である東北大学神垣太郎が参加し情報を収集した。発表は、特別セッション(シンポジウム等含む)及び一般演題(口頭、ポスター)で構成されている。プレパンデミックワクチンを焦点にした特別セッションは無かった。また、約790題の一般演題のうち、「プレパンデミックワクチン」が、演題もしくは要旨に含まれたものは、3題しかなく、うち2題は基礎研究であった。残る1題が、H5ワクチンのPhase2 治験であったが、米国 BARDA からの発表であった。

OptionsX2019 ではいくつか WHO のインフルエンザ対策や国におけるインフルエンザ対策に関するセッションがあった。Ann Moen (WHO-HQ) からは、2006 - 2016 年の10年間でインフルエンザワクチンに関する政策を実施している国は74カ国から、115カ国に増え、世界における季節性インフルエンザの生産量は5億ドースから15億ドースに増え、パンデミックワクチンの生産可能量は15億ドースから64億ドースまで増加していることが紹介された。一方で、2019年において25%と31%の国々が Global influenza surveillance and response network および FluID に参加していないこと、インフルエンザワクチン効果に関するデータがまだ低中開発国では少ないこと、実際のワクチン摂取率が低中開発国では低いことなどが課題として上げられた。続いて Weiquing Zhang(WHO-HQ)から2019年における10の国際保健における脅威の1つであり、大気汚染・気候変動、非感染性疾患に続く3番目に上げられていることが紹介された。現在のインフルエンザ対策のゴールの1つとして国におけるインフルエンザ対策のキャパシティを上げることであり、季節性インフルエンザに対する対応とともにパンデミックへの事前準備が指摘された。これに関してエビデンスに基づくこと、国の状況やニーズに応えること、ヘルスセキュリティに関する行動計画と整合性をつけることが求められている。しかし、最近発行された Pandemic influenza preparedness in WHO member states report によれば、回答を寄せた104カ国のうち48%はインフルエンザ H1N1 パンデミック以降に国の行動計画の改訂を行っていないことが明らかとなった。
https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/member_state_survey/en/

パンデミックの可能性のある動物由来のインフルエンザウイルスに関するアセスメント(TIPRA)では、Impact と likelihood を対立軸とした評価をおこなっていたが、検討される用語

に関する共通理解を進めること、項目における重み付けの方法と集団免疫(population immunity)の追加による修正が検討されている。同アセスメントはあくまでパンデミックにつながるインフルエンザ株のリスクアセスメントという位置づけであり、加盟国では、各国の新型インフルエンザ対策に即した利用が求められている。プレパンデミックワクチンに関して言えば、多くの国々ではプレパンデミックワクチンの運用が極めて限られており、新型インフルエンザ対策のための手段としてグローバルレベルでのコンセンサスを得る方向ではないのが現状であると考えられる。それよりもいわゆるパンデミックワクチンスイッチが強調された。このスイッチの運用には、リスクアセスメント、Candidate vaccine virus、Post-CVV の3点から整理することが必要であるとされ、運用に向けた指針作りが現在行われていると報告された。

またアジアにおける国々(シンガポール、マレーシア、タイ、カンボジア)における新型インフルエンザ行動計画に関するディスカッションにおいても、プレパンデミックワクチンは政策決定者との対話が必要な事項の例としてあげられており、同国におけるインフルエンザ対策で積極的な運用が期待されているわけではない。シンガポールからは Vernon Lee が備蓄に関して、備蓄量、経済効果、使用に際するロジスティック、廃棄の4項目での整理が指摘され、プレパンデミックワクチンが備蓄されている国における評価が必要であると指摘した。

Arnold Monto(University of Michigan)が将来に関するインフルエンザワクチンの展望について触れ、パンデミックにつながる可能性のあるインフルエンザ株に関するニュースや Pandemic fatigue によるインフルエンザ(ワクチン)の否定的な印象があることを指摘、ワクチンに対する市民の受容性を継続して高めていくことの必要性をあげた。特に現在のインフルエンザによる疾病負荷(外来発生率や入院率)を踏まえて季節性インフルエンザワクチンの導入、さらにワクチン効果研究による VE 評価は政策決定者にも市民にもその重要性が伝わらない可能性を指摘し、小児における重症化阻止など Severity に関する指標による評価が必要であるとした。Prepandemic および Pandemic ワクチンに関する言及は後者はユニバーサルワクチンでの選定株として指摘されたが、前者について言及はなかった。

これらの報告を受けて、鶏卵由来のワクチンから細胞由来のワクチンとユニバーサルワクチンの特定集団への導入が様々な国で検討されてい

る状況では、プレパンデミックワクチンが本質的に有する流行株であるかどうかの妥当性に関する評価を継続的に行う必要があると考えられる。

6. 日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄プロセスの分析

以下、備蓄の開始からワクチンウイルス株の選定や備蓄プロセスの変遷について整理した。

(1) 備蓄の開始

➤ 2006年(平成18年)度より備蓄開始

H5N1 由来新型インフルエンザ発生の場合に大きな健康被害が想定されることが根拠
新型インフルエンザに対する政府行動計画、
新型インフルエンザ等ガイドラインに基づく

- 「新型インフルエンザに変異する可能性の高い鳥インフルエンザウイルスを元に製造されるワクチン(現在、我が国では H5N1 亜型の鳥インフルエンザウイルスを用いて製造)」と明記

➤ 世界で発生している複数の H5N1 亜型のウイルス株を概ね年 1 千万人分(有効期限 3 年のため合計 3 千万人分)備蓄

(2) 「危機管理上重要性が高いワクチン株を優先する」方針の決定と選択備蓄

➤ 2016年10月17日開催の第19回感染症部会にて、「危機管理上重要性が高いワクチン株を優先する」ことが提言された

危機管理上の重要性を評価するリスク評価基準(3基準)が採用された

- 人での感染事例が多いこと
- 人での重症度が高いこと、
- 日本と往来の多い国や地域での多発

➤ 2017年度より、危機管理上重要性評価に基づき H5N1 のウイルス株の選択備蓄が開始

(3) 「プレパンデミックワクチンの必要性、備蓄する亜型についての検討が必要」の提言

➤ 厚生労働科学審議会新型インフルエンザ対策に関する小委員会の第2回公衆衛生対策作業班会議(2018年3月23日)及び第16回内閣官房新型インフルエンザ等対策有識者会議(2018年3月30日)にて提言

プレパンデミックワクチンの必要性について(再)検討すること

備蓄する際の亜型について検討すること

- 鳥インフルエンザウイルス感染症の疫学的世界的变化が背景(H5N1 ウイルス感染症が2016年以降激減する一方、H7N9 ウイルス感染症が2013年から多数発生)

(4) 現在の方針

➤ 第 25 回感染症部会（2018 年 6 月）にて以下の内容が提言

プレパンデミックワクチンは当面備蓄することが必要

亜型・株を、H7N9/Guandong（HPAI 株）にすること

- 2020 年度末より製造予定
中長期的課題が示された
- プレパンデミックワクチン備蓄の必要性を再検討すること
細胞培養法パンデミックワクチンの製造体制整備（2020.3 見込）に伴い製造供給時間の大幅な短縮が期待される

➤ 政府行動計画、新型インフルエンザ等ガイドラインの修正

プレパンデミックワクチンの製造備蓄に関し、H5N1 縛りが撤廃された

「新型インフルエンザウイルスに変異する可能性が高い鳥インフルエンザウイルスを元に製造」とされ、「鳥インフルエンザ」縛りは残ることとなった。

C. 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。

TIPRA も IRAT も、現在の動物由来インフルエンザウイルスのリスク評価を行うことは可能であるが、次のインフルエンザパンデミックがいつ、どのように起こるのかを予想することはできない。WHO は、2011 に Pandemic influenza preparedness framework(PIP)を発行し、加盟国のパンデミック準備計画を支援しているが、プレパンデミックワクチンはその範疇ではない。現時点で、プレパンデミックワクチンの備蓄を行っている国は、日本と米国のみである。プレパンデミックワクチンを国のパンデミック戦略の一環に組み込むか否かは、パンデミック発生からパンデミックウイルス株を用いたパンデミックワクチンが導入できるまでの間に国が何を行うのかの問題に帰結する。プレパンデミックワクチン備蓄の是非、備蓄量の決定、接種方針は、国の政治的決定事項であり、リスク評価に依存するものではない。

将来パンデミックウイルスへの変異が懸念される動物由来インフルエンザウイルスが近年増加する中、タイムリーなリスク評価の重要性は増している。TIPRA には、日本の国立感染症研究所インフルエンザセンターからも専門家委員が参加しており、日本も含めた世界中の専門家によるコンセンサスを提供する枠組みとして極めて重要である。事務局が取りまとめるウイルスプロファイルは、公開未公開情報を網羅しており、関係者の知識バイアスを最小化している。TIPRA には、主要なインフルエンザに関する専門機関、公衆衛生機関がパートナーとして参加しており、国際的な関係者間の情報共有ツール、コミュニケーションツールとしても大きな役割を果たしているものとする。

一方で、PIP との関連が不明瞭で、TIPRA で得られるアセスメント結果をどのように PIP で活用するかが示されていないのは、大きな課題だと思われる。コンセンサス形成までのタイムラインが決められておらず、H7N9 ウイルスのリスク評価開始から 1 年以上、結果が公表されていない。米国 IRAT と異なり、Clade 2.3.4.4 の H5 亜型ウイルスを同一のウイルスとして評価にかけると、対象ウイルスの分類レベルの統一感がないのも出口戦略に乏しいことに関連した課題だと考える。

米国 CDC、BARDA、WHO 本部の関係者からの情報収集から、日本で IRAT や TIPRA を行うと仮定した場合の条件について考察する。

・リスク評価の目的と枠組みの明確化

プレパンデミックワクチンのウイルス株選定や備蓄量の決定は、政治的な決定事項である。TIPRA や IRAT は、その決定の参考資料として寄与することは可能であるが、決定要因ではない。リスク評価の目的や結果の活用方法の明確化は必須である。日本版 IRAT・TIPRA を実施する場合には、リスク評価の枠組みとプレパンデミックワクチン株選定と備蓄量決定の枠組みの役割と関連について明確に示すことが重要である。我が国では、これまで H5N1 ウイルス備蓄で行われてきた、政府、厚生労働省、国立感染症研究所、専門家会議、ワクチン製造メーカー等との連携や意思決定プロセスがある。日本版 IRAT・TIPRA を導入する場合には、従来の仕組みに組み込む枠組みの整備が必要となる。

・専門家委員の知識ギャップの最小化と未公開情報の共有

リスク評価を実施する場合には、論文化された文献のみならず、未公表情報が重要となりうる。情報収集の仕組みを整備する必要がある。また、専門家間で知識ギャップが想定される場合には、リスク評

価の前提となる情報を共有する仕組みの整備を検討するべきである。TIPRA のウイルスプロファイルは TIPRA の枠組み外と共有する仕組みは現時点で存在しないが、日本として今後 TIPRA 事務局と検討する余地はあると考える。

・強力な事務局の設置、事務局の専門性とワークロード

IRAT 及び TIPRA とともに、強力な事務局のコミットメントが不可欠な役割を果たしている。IRAT 事務局は、CDC のインフルエンザ部が母体として設置されており、膨大な情報をネットワークを有している。CDC は世界中に多くの支部や研究室を有しており、様々な動物由来インフルエンザ発生事例に対する直接・間接的な支援を行うなど、関係者と密なネットワークを形成している。IRAT 事務局は、ウイルスプロファイル等の資料は作成していないが、未公開情報を含め事務局の有する膨大な情報と専門性が事務局機能を支えていることは特記すべきである。

TIPRA におけるウイルスプロファイルの作成は、膨大な事務局のワークロード、WHO インフルエンザ部やアウトブレイク対応部所、FAO-OIE との連携窓口、実験室・疫学・サーベイランスのグローバルインフルエンザネットワークの支援、TIPRA 専門家などから、公開、未公開情報の提供に支えられている。我が国で日本版 IRAT・TIPRA を導入する場合には、ワークロードが遂行可能な事務局の設置が不可欠である。

事務局には専門性ととともに、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るべきであるが、人的・財政的な資源の担保が不可欠と考える。

・動物衛生部局との連携と専門家の選出

リスク評価専門家は、動物衛生の専門家の参加も不可欠となる。専門家は、インフルエンザの臨床医学、疫学、ウイルス学、公衆衛生学・公衆衛生行政、動物衛生学など、様々な分野からインフルエンザに造形の深い専門家を選出することが必要である。また、農林水産省や環境省等の動物衛生部局との連携が重要となる。

・プレパンデミックワクチンの備蓄期間

米国では、備蓄したワクチンの有効期間が執行したあとであっても、「備蓄は資産」との観点から、ワクチンウイルスの安定性を定期的に評価しつつ長期保存している。我が国では製造から 3 年で破棄しているが、資産の有効利用の観点から長期保存につい

て検討してはどうであろうか。

日本及び米国はいずれも、政府のパンデミック準備計画でプレパンデミックワクチン備蓄を、パンデミックワクチンが供給するまでの薬学的介入（pharmaceutical intervention）として位置づけている。

プレパンデミックワクチン備蓄決定は最終的には政治的決定事項であるが、3つの大きな課題が存在する。すなわち、パンデミックウイルスに対し備蓄ワクチンが有効は保証できないことによる対費用効果、学術的な関心は、Universal vaccine（全亜型に共通した効果をもつワクチン）の開発であること、パンデミックワクチンの開発製造時間の短縮が期待できること、である。

日本においては、上記及び から、備蓄の是非に関する議論が継続審議事項となっている。

日本におけるプレパンデミックワクチン株の選定は、これまで大きく3つの段階を経て現在に至っている。すなわち、H5N1亜型に対する懸念から、世界で蔓延中のH5N1亜型の複数の株を同時に備蓄していた時期（2006年度～2016年度）、リスク評価基準を用いて危機管理上の重要性を評価し、選択的にH5N1亜型のウイルス株を備蓄した時期（2017年度～2019年度）、H5N1縛りを撤廃し、H7N9/Guandong株をワクチン株の備蓄を行う時期（2019年度末～）である。

ワクチン株選定に伴う、専門家の提言を政治的決定に導入する仕組みは複雑で、厚生労働省の諮問会議（感染症部会、新型インフルエンザ対策に関する小委員会、公衆衛生作業班、ワクチン作業班など）や内閣府の新型インフルエンザ等有識者会議が各々役割を担っている。リスク評価の仕組みは2016年に導入され、危機管理上重要性の評価に基づく選択的なワクチン株の選定が行われたが、H5N1縛りはそのままであった。ところが、その頃、世界的には既にH5N1のインパクトは急激に減少し、H7N9による健康被害が上回る状況であり、制度上の複雑さが、迅速な決定の妨げとなっていると思われる。H5N1縛りは、2018年度～2019年度の一連の諮問会議で撤廃され、2019年度末からは、製造備蓄が行われる予定となっている。しかし、中国でH7N9感染者が発生、急増した2013年から既に6年経過しており、迅速さ及び柔軟さに問題がある。さらに、2009年のH1N1pdmが豚のインフルエンザから発生していること、科学的検証が行われたスペインインフルエンザ以降、人のパンデミックウイルスは全て、豚で遺伝子再集合が起こったウイルスが、豚から人に持ち込まれたと考えられているが、プレパンデミックワクチン株の選定は、「鳥インフルエンザウイルス」縛りが残ったままとなっている。

日本におけるプレパンデミックワクチン備蓄は、2006年の開始後、ニーズに応じて修正してきたものの、迅速性に欠けること、鳥インフルエンザウイルス以外を対象としておらず包括性に乏しいことが問題である。

現在の日本のリスク評価の仕組みは、迅速性と包括性に問題があることは先に示したが、評価指標にも問題がある。現在の指標は人での感染事例が多いこと、人での重症度が高いこと、日本と往來の多い国や地域での多発とされている。このうちとは、公衆衛生イベントにおけるリスク評価の基本的な考え方、すなわち、「リスク評価の基本は、発生確率とインパクトの掛け算である」に即したものと理解できるが、具体的な情報や基準が示されていないことから、実施にあたっては科学的根拠が乏しいものとなっている。また、項目については、根本的な問題がある。パンデミックウイルスはその定義から、世界中のどこで発生したとしても日本で問題となる。日本との地理的・社会的な近接さは無関係であることから、科学的に矛盾していることとなる。

本分担研究では、IRATやTIPRAをレビューした。TIPRAは様々な動物のインフルエンザウイルスを対象に、包括的なリスク評価を行う優れたシステムであるが、プレパンデミックワクチン株の選定を含め結果の活用目的（出口）が明確でないために、長年結果が公表されない、複数のウイルス株をひとまとめにリスク評価を試みるなど様々な混乱・問題が生じている。一方、IRATは米国におけるプレパンデミックワクチン株の選定に用いるという出口が明確であることから、同様な混乱は生じていない。出口の明確化は必須である。日本でプレパンデミックワクチンの備蓄を継続するのであれば、日本の複雑な意思決定プロセスに、明確に組み込むことが重要である。

日本におけるリスク評価方法は問題が多く、包括的科学的な手法の導入が望ましい。しかし、日本版IRAT/TIPRAを導入するには、上記の出口の明確化に加えて、関連する公式・非公式の膨大な情報の収集と分析、専門家の選出、専門家間の情報ギャップの最小化、透明性の確保などが必要である。情報収集に関しては、TIPRAとの連携の可能性も検討する価値がある。いずれにしても、実務上最も重要になるのが、それらの業務を遂行する強力な事務局の存在である。

E. 結論

プレパンデミックワクチンの製造備蓄を行っているのは、日本及び米国の2か国のみである。WHO

の立場は、プレパンデミックワクチンは各国が独自に決定する事項として捉えており、世界的なPIPの対策項目とはしていない。

IRAT や TIPRA は、動物由来インフルエンザウイルスのリスク評価ツールであり、我が国のプレパンデミックワクチン備蓄戦略において導入を検討する価値を有する。しかし、リスク評価ツールは、備蓄戦略を効果的に実現するためのツールとなりうるが、備蓄戦略を規定するものではない。プレパンデミックワクチン備蓄の是非は政治的決定事項であり、リスク評価の枠組みとは独立するものである。

日本のプレパンデミックワクチン株の選定は当初H5N1のあらゆる株をカバーしていたが、世界的な疫学状況に応じ、独自のリスク評価基準を設け、危機管理上重要なウイルスを選択するようになった。しかし、そのリスク評価とウイルス選定には、迅速性、包括性、科学的根拠に課題がある。IRATのような包括的、組織的なリスク評価手法の導入が望ましいが、日本の複雑な意思決定プロセスと

の連携（出口の明確化）、関連する公式・非公式の膨大な情報の収集と分析、専門家の選出、専門家間の情報ギャップの最小化、透明性の確保、強力な事務局の存在などが必要である。専門家は、臨床医学、疫学、ウイルス学、公衆衛生学・公衆衛生行政、動物衛生学など多くの分野から選出することが必要であり、その際、動物衛生部局と連携も重要となる。近年、パンデミックワクチンの開発製造にかかる期間の短縮化が期待できる状況になり、プレパンデミックワクチン備蓄の必要性について審議が継続されている。新たなリスク評価システムには膨大なコストが予想されることから、まず、備蓄の必要性に関する結論次第での議論が必要と考える。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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
神垣太郎、神谷元、 砂川富正、中島一敏	動物由来 A 型インフルエンザ ウイルスによるパンデミック 発生に関するリスクアッセ メントの世界における取り組み	日本公衆衛生学 雑誌（投稿中）			