

厚生労働行政推進調査事業費（健康安全・危機管理対策総合研究事業）
「オールハザード・アプローチによる公衆衛生リスクアセスメント及び
インテリジェンス機能の確立に資する研究」

分担研究報告書

感染症・バイオテロ等のリスクアセスメント手法に関する研究
研究分担者 齋藤 智也
(国立感染症研究所感染症危機管理研究センター長)

研究要旨

SARS-CoV-2 変異株のリスク評価について、諸外国の手法を文献的に検討した。公開されている文書では、ECDC と英国の手法が最も体系的でかつ精緻に分析、報告がなされていたと考えられた。ECDC のリスク評価の基本的な手法は、「ECDC. Operational tool on rapid risk assessment methodology. 2019」が応用されており、リスククエスションの明確化と、解釈に関する丁寧な記述が特徴的だった。

英国の変異株のリスクアセスメントフレームワークは、ベースの指標と各段階の評価基準、カラーコードが明確であり、また、信頼レベルについても明示があり、非常に系統的にリスク評価が行われていた。また各評価基準の評価結果には、1 行でのサマリーも簡潔に示されており、リスクコミュニケーションツールとしての配慮がさらになされていた。

A. 研究目的

自然災害や感染症パンデミック、大規模事故等の公衆衛生事案への事前準備と緊急対応の効果的な実践にあたっては、想定されるあらゆるハザード・脅威によるリスクを体系的に分析・アセスメントし、優先順位を付した上で対策に繋げるオールハザード・アプローチのリスクアセスメント (RA) が重要とされる。わが国では、地震、感染症等の個々ハザードについてのリスク評価は実施されているが、これらを包含する体系的なリスク評価は行われておらず、テロ等の意図的な事案など公衆衛生的観点からの RA の手法が十分検討されていないハザード・脅威も少なくない。2018 年に世界保健機関 (WHO) により実施された国際保健規則 (IHR) に基づく合同外部評価においても、わが国のオールハザード・アプローチに基づく分析・評価体制の確立が課題として指摘されたところであり、公衆衛生リスクの分析・評価手法の確立とこれに基づくリスクプロファイルの構築は急務といえる。一方、事案発生時の緊急対応においては、迅速な状況把握 (situation awareness)、分析、評価が不可欠である。今般の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 対応では、初期の状況把握とそれに基づく評価・分析といったインテリジェンス機能の重要性が、わが国のみならず多くの先進諸国で課題として認識された。パンデミック下の自然災害等の複合的事

案や原因不明事案も想定される中、事案発生時に専門家等を動員し、平時に構築したリスクプロファイルを活用しつつ、被害やリソースの状況、事案発生下の市民の反応・行動などを統合し、迅速かつ動的にリスクを分析・評価するインテリジェンス機能の確立が求められる。

オールハザード・アプローチによる RA の先行事例として、米国や英国等における国家規模でのリスクアセスメントの取組みが挙げられる。これらは平時における国・地方の事前準備体制の構築に有用と考えられるが、一方で、事案発生時の情報収集・分析、迅速な RA・コミュニケーションの手法については未知の部分も多い。平時から事案発生時にシームレスに運用可能なインテリジェンス機能構築に向けた知見の集積は、国際的にも重要な意義を持つと考えられる。

以上を踏まえ本研究では、オールハザード・アプローチによる公衆衛生リスクの分析・アセスメントモデルの作成、事案発生時の迅速な状況把握・分析、効果的なリスクコミュニケーションを可能にするインテリジェンス機能のあり方の提案を主な目的とする。

本分担研究では、初年度は、既存のハザード・脅威に対するリスク分析・アセスメント手法について、感染症分野における好事例の収集を行う。特に、迅速な situation assessment と awareness が必要とされた国内

外の COVID-19 の変異株への対応における情報収集・分析・評価、リスクコミュニケーションについて好事例を収集・整理する。

B. 研究方法

公衆衛生リスク、特に感染症リスクの分析手法について、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株に関するリスク評価の事例を文献的に検討した。

(倫理面への配慮)

政策課題を扱う研究であり該当しない。

C. 研究結果

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株に関するリスク評価について、最も体系的に評価が行われていたと考えられる欧州 CDC (ECDC) および英国の事例検討を行った。

1. ECDC のリスクアセスメント

ECDC は、2020 年 12 月に英国で報告されたアルファ株の発生以来、2022 年 4 月までに計 12 報の脅威評価 (Threat assessment) またはリスク評価 (Risk assessment) の報告を行なっていた (表 1)。Threat Assessment に限られたアルファ株・デルタ株出現初期の 2 つの報告 (表・灰色塗り部分) 以外については、リスククエスチョンが立てられ、リスク評価がなされていた。変異株の置き代わりが進むにつれて、リスク評価は、市民や加盟国全体のリスクの評価から、ハイリスク者や各国の流行状況、ワクチンの接種の進行状況を考慮し対象毎に行われるようになっていた。

表 1 ECDC の変異株のリスク・脅威評価

日付	タイトル ● リスククエスチョン
2020	
12/20	Threat Assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom
12/29	Risk Assessment: Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA ● EU/EEA において潜在的に懸念される変異株の導入と拡散に関連するリスクは何か? What is the risk associated with the introduction and spread of variants of potential concern in the EU/EEA?

	● 今後数週間のうちに、医療システムへの負担が増加するリスク? What is the risk of an increased burden on health systems in the coming weeks?
2021	
1/21	Risk Assessment: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update ● EU/EEA において潜在的に懸念される変異株の導入とコミュニティへの拡散に関連するリスクは何か? What is the risk associated with the introduction and community spread of variants of potential concern in the EU/EEA?
2/15	Risk assessment: SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA ● EU/EEA および英国で観察された懸念すべき既知の変異株の増加を考慮すると、SARS-CoV-2 は一般集団および脆弱な人々にどのようなリスクをもたらすか? Given the increase in known variants of concern observed in the EU/EEA and the UK, what risk does SARS-COV-2 pose to the general population and vulnerable individuals?
5/11	Threat Assessment Brief: Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA
6/10	Rapid risk assessment: Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA ● 現在のワクチン接種率と EU/EEA で流行している変異株において、SARS-CoV-2 は一般集団と脆弱な人々にどのようなリスクをもたらすか? Based on current vaccination coverage and circulating variants in the EU/EEA, what risk does SARS-CoV-2 pose to the general population and vulnerable individuals? ➤ 疫学的状況が低/中/高レベルの懸念がある国別 Countries in which the epidemiological situation is classified as low/moderate/high

	concern
6/23	<p>Threat Assessment Brief: Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern</p> <ul style="list-style-type: none"> 一般住民や脆弱な人々にとって、予期されるデルタ VOC の流行増加に関連するリスクは何か <p>What is the risk related to the expected increase in circulation of the Delta VOC for the general and vulnerable populations?</p>
9/30	<p>Rapid Risk Assessment: Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA</p> <ul style="list-style-type: none"> 現在のワクチン接種率と EU/EEA で流行している変異株において、SARS-CoV-2 は一般集団と脆弱な人々にどのようなリスクをもたらすか？ <p>Based on current vaccination coverage and circulating Delta variant in the EU/EEA, what risk does SARS-CoV-2 pose to the general population and to vulnerable individuals?</p> <ul style="list-style-type: none"> 疫学的状況が低/中/高レベルの懸念がある国別 <p>Countries in which the epidemiological situation is classified as low/moderate/high concern</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加的なリスクに関する考慮事項 <p>Additional risk considerations</p>
11/26	<p>Threat Assessment Brief: Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA</p> <ul style="list-style-type: none"> EU/EEA においてオミクロン株の更なる拡散に関連するリスクは何か？ <p>What is the risk associated with the further emergence spread of the SARS-CoV-2 variant Omicron in the EU/EEA?</p>
12/2	<p>Threat Assessment Brief: Implications of the further emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA - first update</p> <ul style="list-style-type: none"> EU/EEA においてオミクロン株の更なる導入と拡散に関連するリスクは何か？ <p>What is the risk associated with the</p>

	further introduction and spread of the SARS-CoV-2 variant Omicron in the EU/EEA?
12/15	<p>Assessment of the further emergence of the SARS-CoV-2 Omicron VOC in the context of the ongoing Delta VOC transmission in the EU/EEA, 18th update</p> <ul style="list-style-type: none"> EU/EEA で進行中のデルタ株の伝播の中で、オミクロン株の電波がもたらす公衆衛生へのリスクは何か？ <p>What is the risk to public health posed by the spread of the Omicron VOC in the context of ongoing Delta VOC transmission in the EU/EEA?</p>
2022	
1/27	<p>Assessment of the further spread and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the EU/EEA, 19th update</p> <ul style="list-style-type: none"> 現在の高い発生率と増加傾向、集団レベルでの全体的な深刻さ、そして無防備な集団に対する特別なリスクを考慮すると、EU/EEA でオミクロンの拡散が続くことによってもたらされる公衆衛生に対するリスクは何か。 <p>What is the risk to public health posed by the continued spread of Omicron in the EU/EEA, considering the current high and increasing incidence, the overall severity on a population level, and the particular risks for unprotected populations?</p>

2. 英国の変異株のリスクアセスメントフレームワーク

英国は、2020年12月のアルファ株の勃発以後、ほぼ週1回のペースで Technical Briefing を発行し、変異株の分類や、状況分析に関するアップデートをおこなってきた。

変異株のリスクアセスメントについては、アルファ株への置き代わりがほぼ完了し、デルタ株が出現しつつあった5月に評価方法を示した。この評価方法は、6つの指標を示し、それぞれの評価基準を3～4段階で示し、緑、黄色、アンバー（橙）、赤に視覚的に色分けしていた（図）。エビデンスレベルについては、3段階（低い、中程度、高い）で基準を設け、それぞれの指標について明示した(UK Health Security Agency. Risk assessment framework for SARS-CoV-2 variants. May 22, 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants->

of-concern-variant-risk-assessments)。
 2021年5月から12月までは、6つの指標のうち、「ヒトの間での伝播性」「感染症の重症度」「自然感染後の免疫」「ワクチン」の指標とともに、総合評価が示されていた。しかし、オミクロン株の出現以降、世代時間の短縮により、感染者増加の優位性が単に伝播性の増加では説明できなくなり、また、ワクチンや過去の感染による獲得免疫からの逃避が重要な要素となったため、「感染者増加の優位性」が指標に追加された。一方、「自然感染後の免疫」「ワクチン」の指標は「免疫逃避」の1項目に統合された。

デルタ株については、計8報、オミクロン株については計10報（うち4報はBA.2系統について）、そのほか、ラムダ株、B.1.621系統、AY.4.2系統について各1報が報告されていた。

D. 考察

2020年12月に認識された形質が大きく異なったSARS-CoV-2の変異株のアルファ株は、世界のCOVID-19の流行状況に多大なインパクトを与えた。さらに、デルタ株、オミクロン株と続々と新たな変異株が生まれ、置き換わるに至り、更なる社会的インパクトを生むことになった。その動向とインパクトを迅速に評価し、また、その変異株の形質に合った対応計画や介入施策の立案が必要となった。そのためには、体系的にリスク評価を行うとともに、その評価を施政者を含む関係者に共有し、リスク認識を共有することが不可欠である。国内でも国立感染症研究所で分担者等によりリスク評価が行われてきたが（表2）、諸外国の知見を得ることを目的として本検討を行った。

表2 国立感染症研究所によるSARS-CoV-2変異株に関する脅威・リスク評価

- 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株について（第1～16報）
- オミクロン株の組換え体について 2022年4月11日
- SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統について（第1～9報）
- SARS-CoV-2の変異株B.1.617系統について（第1～2報）
- フィリピンからの入国者から検出された新型コロナウイルスの新規変異株について
- ブラジルからの帰国者から検出された新型コロナウイルスの新規変異株について

諸外国では、ECDCと英国の手法が最も体系的でかつ精緻に分析、報告がなされていたと考える。ECDCのリスク評価の基本的な手法は、「ECDC. Operational tool on rapid risk assessment methodology. 2019」に示されており、これが応用されていた。

英国の変異株のリスクアセスメントフレームワークは、ベースの指標と各段階の評価基準、カラーコードが明確であり、また、信頼レベルについても明示があり、非常に系統的にリスク評価が行われ、コミュニケーションされていることが窺えた。また各評価基準の評価結果には、1行でのサマリーも簡潔に示されており、リスクコミュニケーションツールとしての配慮がさらになされていた。さらに、オミクロン株が発生した際にはオミクロン株に適合した評価体系が迅速に示されていた。

変異株の脅威評価には、遺伝子レベルでの解析から、ウイルス学的・動物実験等での解析、疫学的な解析を、統合的に、そして重みづけを行いながら評価する必要がある。

SARS-CoV-2変異株の脅威評価における情報発出の時系列的な動きはパターン化しつつあり、

1. GISAID登録情報から、配列の変異情報を過去の知見と照らし合わせて、あるいは構造解析を組み合わせて、形質変化を推測
2. ウイルスゲノムの登録数の変化から感染者の増加率比を求める
3. シュードウイルスや分離されたウイルスを用いた実験室における評価（細胞レベル、組織レベル、個体レベル）
4. 1地域での疫学的評価
5. 複数の地域での疫学的評価が一致

といった順序で、公衆衛生インパクトに影響する項目となる「感染・伝播性」「重症化リスク」「免疫逃避」の評価が定まっていた。ECDCや英国の評価手法や、変異株の評価で経験したこのようなステップを参考に、現時点での評価に関するエビデンスレベルの表現方法について、以下に試案を示した（表3）。必ずしも、1から4へと段階的に進行するわけではないことから、各段階をチェックリスト的に使用し、その一致度を判断の参考にする、という活用方法もあるかもしれない。引き続き、エビデンスレベルについて、より施政者にわかりやすい評価手法の検討が必要である。

表3 変異株の脅威評価におけるエビデンスレベルの表現手法の試案

項目	エビデンスレベル
感染・伝播性	1. 変異からの推測 2. 分離ウイルスの in vitro や動物実験での増殖性評価 3. GISAID 等ゲノム登録情報での評価 4. 疫学的評価（限られた地域での解析） 5. 疫学的評価（複数の地域での解析）
重症化リスク	1. 変異からの推測 2. 分離ウイルスの in vitro や動物実験での増殖性評価 3. GISAID 等ゲノム登録情報での評価 4. 疫学的評価（限られた地域での解析） 5. 疫学的評価（複数の地域での解析）
免疫逃避	1. 変異からの推測 2. シュードウイルスによる評価 3. 分離ウイルスによる評価 4. 疫学的評価

変異株の我が国へのリスクを評価する際には、変異株流行国の流行状況がどの程度正しく評価されているか、そのほかの国で発生している可能性はないか、といった要素も加えて評価しなければいけない。渡航者から持ち込まれるリスクについては、渡航前・後の措置等の実効性も関係する。国内での流行リスクについては、国内での免疫状況や国内での介入措置の実施状況、実際の人々の行動、監視体制等も考慮する必要がある。これらは定量的に評価することが困難な側面もある。よりインテンシブな情報収集と、モデル等を用いた評価手法の導入が、より精緻なリスク評価のために今後不可欠であろう。

加えて、コミュニケーション手法も課題である。特に、初期は非常に限られた知見しかない状況であって、解釈に限界がある状況下であっても、迅速な対応の意思決定のためには、施政者のために一定の見解と対策の方向性に資する解釈を与える必要がある。そして、これらの unknown な部分も含めた評価は、施政者や市民にわかりやすく、正しく伝えられ、そのリスク認知を共有しなければならない。これらの丁寧な記述は、ECDC の文書が特に長けており、今後さらに手法の分析し、我が国のリスク評価手法にフィードバックさせていく必要がある。

E. 結論

SARS-CoV-2 変異株のリスク評価について、諸外国では、ECDC と英国の手法が最も体系的でかつ精緻に分析、報告がなされていたと考えられた。ECDC のリスク評価の基本的な手法は、「ECDC. Operational tool on rapid risk assessment methodology. 2019」が応用されており、リスククエスションの明確化と、解釈に関する丁寧な記述が特徴的だった。

英国の変異株のリスクアセスメントフレームワークは、ベースの指標と各段階の評価基準、カラーコードが明確であり、また、信頼レベルについても明示があり、非常に系統的にリスク評価が行われていた。また各評価基準の評価結果には、1行でのサマリーも簡潔に示されており、リスクコミュニケーションツールとしての配慮がさらになされていた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Takahashi K, Ishikane M, Ujiie M, Iwamoto N, Okumura N, Sato T, Nagashima M, Moriya A, Suzuki M, Hojo M, Kanno T, Saito S, Miyaoto S, Ainai A, Tobiume M, Arashiro T, Fujimoto T, Saito T, Yamato M, Suzuki T, Ohmagari N. Duration of Infectious Virus Shedding by SARS-CoV-2 Omicron Variant-Infected Vaccinees. *Emerging Infectious Disease Journal*. 28 (5). 2022. <https://doi.org/10.3201/eid2805.220197>.
- Tsuyoshi Sekizuka, Kentaro Itokawa, Masumichi Saito, Michitsugu Shimatani, Shutoku Matsuyama, Hideki Hasegawa, Tomoya Saito, Makoto Kuroda. Genome Recombination between Delta and Alpha Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Japanese Journal of Infectious Diseases*. in press
- Taketomo Maruki, Noriko Iwamoto, Kohei Kanda, Nobumasa Okumura, Gen Yamada, Masahiro Ishikane, Mugen Ujiie, et al. 2022. Two Cases of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections Caused by the Omicron Variant (B.1.1.529 Lineage) in

International Travelers to Japan.

Clinical Infectious Diseases. in press.

- Okumura N, Tsuzuki S, Saito S, Saito T, Takasago S, Hojo M, Iwamoto N, Ohmagari N. The first eleven cases of SARS-CoV-2 Omicron variant infection in Japan: A focus on viral dynamics. Glob Health Med. 2021; DOI: 10.35772/ghm.2021.01124.
- 齋藤智也. 2021. 変異ウイルス(変異株)のインパクト(特集 COVID-19 パンデミック: 二年を振り返る). 日本内科学会雑誌 110 (11): 2368-73.
- 齋藤智也. 新型コロナウイルスの変異株について. Current Therapy. 39(11).

61-64. 2021.

2. 学会発表

- 齋藤智也. 緊急シンポジウム「新型コロナウイルス感染症の変異株の現状と課題」: 変異株とその対応. 第95回日本感染症学会 学術講演会第69回日本化学療法学会総会合同学会. 2021年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし。
3. その他 : なし

信頼性のグレード

低い 少ない、または質の低い証拠がある、専門家間で不確実性や見解の相違がある、過去に同様の発生があった経験がない。

中程度 十分な質のエビデンス - 灰色文献（入手困難な文献）にのみ掲載された、あるいは信頼できる出典、類推に基づく仮定、専門家間の合意、または信頼できる専門家2名以上の意見の一貫性のある結果を含む

高い 質の高い証拠、複数の信頼できる情報源、検証されたもの、専門家の意見が一致しているもの、過去の類似した事件の経験など。

指標		リスク評価の枠組み		
人獣共通感染症の発生とヒトへの感染	動物のリザーバーが確認されているが、動物から人への感染は確認されていない	動物からヒトへの散発的な感染	頻繁な動物からヒトへの感染	
ヒトの間での伝播性	ヒト-ヒト感染は実証されていない	限られたヒト症例のクラスター	確立されたヒトからヒトへの伝播があり、野生型ウイルスと類似	伝播性が野生型ウイルスよりも高い
感染症の重症度	野生型SARS-CoV-2感染症と比較して、重篤な臨床像ではないこと、または致死率が低いことを示す証拠がある。	野生型のSARS-CoV-2と同様の臨床像と致死率を示す、または、実験動物のデータでは、ヒトでは重症化する可能性が示唆されている。	野生型SARS-CoV-2感染に比べて重篤な臨床症状または高い死亡率（特定のリスクグループに限る）	野生型SARS-CoV-2感染に比べて、より重篤な臨床像または高い致死率を示す。
自然感染後の免疫	他の流行している野生型ウイルスと抗原性の違いがないことの証拠があるおよび/または再感染率の増加の証拠なし	他の流行している野生型ウイルスと抗原性の違いを示唆する構造データ	自然獲得免疫の機能回避を示す実験的証拠がある。	以前の変異株による感染既往がある人で頻繁に感染している証拠がある。
ワクチン	ワクチン標的の構造的または抗原的差異がないこと、および/またはワクチンの性能が維持されていることを示す証拠	ワクチンの標的となるエピトープの違いを示唆する構造データがある	ワクチン由来の免疫の機能的回避の実験的証拠がある	ヒトでワクチン効果の喪失または、効果が低下していることを示す証拠
薬剤と治療法	治療標的の構造的または抗原的差異がないことを示す証拠	治療標的エピトープの違いを示唆する構造データがある	薬剤感受性低下の実験的証拠がある	ヒトにおいて、頻繁に薬剤治療やその他の治療に失敗したり、効果が低下したりした証拠