

今週の話題：

＜予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループの会議(2006年11月)、提言と結論＞

2006年11月20-22日にスイスのジュネーブで会議が開かれ、予防接種における専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE)は、ワクチン研究や開発から供給に至る問題に関して報告している。その範囲は、小児の予防接種を超え、ワクチン予防可能なすべての病気に広がっている。

* 予防接種・ワクチン・生物学的製剤部門(IVB)からの報告：

WHOの予防接種・ワクチン・生物学的製剤部門(IVB)の部長は、過去のSAGEの提言でなされた進展を報告し、いかにその提言が様々な状況に影響したかを強調した。各国からの資金援助が増加している。50ヶ国の2006年資本維持計画の結果では、資金援助の大きな増加が予測されている。世界的な予防接種率は改善し、アフリカ地域、東地中海地域においては大幅に改善している。しかし、東南アジアは変化がなく、いくつかの大国でDTP3の改善はできていないことが注目されている。SAGEやIVBと運営委員会の役割について2007年1月末までにまとめられ、2007年4月のSAGE会議でも協議される。

* ワクチン予防接種世界同盟(GAVI)からの報告：

GAVIは第1期の成果について報告した。2006年末までに、GAVIの支援によって推定230万人の死亡を防ぐことができた。この成果は、同盟の2本柱の取組みである新ワクチンの導入と供給サービスの維持によって継続される。同盟は、ワクチン資金3分の2をワクチン入手に投入し、他の援助者と連携して“医療システム強化”のための幅広い支援を行う予定である。

新ワクチンのための全資金は、支払能力に応じて4グループの国に階層化して共同融資で実施される。

* 地域における優先事項、主要指針および実施に対する課題：

アメリカ、ヨーロッパ、西太平洋の3地域が、WHO-ユニセフの地球規模の予防接種に関する展望と戦略の枠組みに対して各国の優先課題を調整し、各国の監視能力を強化中である。

* アメリカ地域：

戦略的な展望：全地区で全ワクチンの接種率を95%にする；2010年までに風疹と先天性風疹症候群を除去；小児の予防接種から家族の予防接種へと転換し、ワクチンで予防可能な病気の予防；ロタウイルス、肺炎球菌、季節性インフルエンザ、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンを適切な時期に導入し病気を減少；新ワクチン、利用されていないワクチン導入においてエビデンスに基づく政策決定に対する国家能力強化と、徹底的な経済的研究に対する追加支援提供の計画を実施；新ワクチンを導入中の予防接種計画継続のための法律的・資金的アプローチの拡大；回転資金への出資参加拡大の促進。回転資金は増資の必要があり、必要資金との間に2012年までに約4000万USドルのギャップが生じると見積もられ、このギャップをなくすために、財源を集めている。2006年に8ヶ国がロタウイルスワクチンを導入した。これまで腸重積症は見られていないが、監視体制の強化が必要とされる。アメリカ地域事務所は、ロタウイルスワクチンの導入から学んだことを他の地域や国の支援のために提供することを計画している。特に、医薬品低温物流能力の増大が課題である。

* ヨーロッパ地域：

2008-2013年の戦略的計画で、より多くの人々の予防と、本質的な維持効果と医療システム、予防接種システムの強化により地域の能力を向上させることを目的としている。多くの国では、DTP3の接種率は95%以上であるが、各国間および国内で大きな差がある。戦略的計画では、検査ネットワークの進展、予防接種の質・安全性の保証、連帯・支援・交流の改善を含めた監視・モニタリング機能の強化が必要とされる。ヨーロッパ地域会議は、2005年の会議で“2010年までに麻疹・風疹の除去、先天性風疹症候群予防を通じて国家予防接種システムの強化”を決議した。ヨーロッパ地域のすべての国は、2回の風疹・麻疹定期予防接種を行っている。ヨーロッパ地域は、ワクチン接種に否定的な反応に対してワクチン安全性ネットやヨーロッパ予防接種週間の拡大のような情報提供と支援を優先している。新ワクチン導入を加速するため、根拠ある決定を行う支援もしていく。評価と訓練を結びつける様々な新しいツールが導入された。そのツールの目的はモニタリング・監視能力の強化である。

* 西太平洋地域：

2005年9月、西太平洋地域委員会は2012年までに麻疹除去、B型肝炎慢性保菌者の割合減少(5歳の小児2%未満、最終目標1%未満)の2つの目標を支持した。ポリオのない状態を維持している間、これらの目標達成に向けてかなりの進展を達成しているように見える。地域の全ての国と太平洋諸島の国の50%以上で麻疹ウイルス伝染阻止を報告した。最重要課題は、均一性である。310万人以上の小児が、いまだに基本的な予防接種を十分に受けていない。これらの小児の90%以上が6ヶ国に居住し、予防接種の接種率が不均衡である。もうひとつの課題は、特に外国に依存している国においてであるが、ワクチン供給の継続である。最後の課題は出来るだけ早く新ワクチンの十分な効果をすべての小児に保証することである。現在、ヒトインフルエンザB型(Hib)ワクチンは、37ヶ国中19ヶ国に導入されているが、接種率はこの地域の出生全体の4%未満しかない。

予防接種計画の優先課題は、実施状況のチェックや財政的な継続可能性の促進を含む定期的予防接種

サービス強化；監視システムの発展による新ワクチン導入への各国の準備；医療システム全般の発展の中で予防接種拡大計画の位置づけである。

* 諮問委員会からの報告：

医学と科学の専門家から構成されるワクチン安全性諮問委員会 GACVS は、ワクチンの安全性問題を扱うために設立された。2006 年 6 月 6-7 日の会議では主要勧告を発表した。証拠に基づき、GACVS のワクチンにおけるチオマーサルの安全性を確認した前提言は、現在も有効である。幼児への免疫の過負荷の質問に関して、委員会はこれまでの結果は、最近のワクチンが免疫系を弱めたり害したりする仮説を支持しないと述べた。SAGE の要求で、次の GACVS 会議では、3 つの問題が検討される予定である：ムンプスワクチン、肺炎球菌結合ワクチン、パンデミックインフルエンザワクチンの安全性の再検討；青年期予防接種と自己免疫疾患のような合併症についても（これらは HPV や他の青年期予防接種が導入される時に予防接種との関連を主張される可能性がある）考慮されるだろう。SAGE は、GACVS の仕事は非常に重要であり、中立な姿勢であることを強調した。意見があった有害なワクチンの存在は見つからなかったとする一方、ワクチンと有害事象に本当に関連がある時は躊躇無く指摘した。生物製剤基準専門委員会は、ワクチンの事前審査が適性かどうか使用される質、有効性、安全性等の生物学的、医学的な品質保証を確認するのに役立つ世界基準を定めている。2006 年 10 月 23-27 日、HPV、髄膜炎菌 A 型ワクチン等、ワクチンの安定性について新基準が示された。委員会は、15 の生物学的製剤活性について製品と規定の世界基準を示した。WHO の参考資料の開発は、英国 Potters Bar にある生物学基準管理研究所 (NIBSC) の WHO 生物学基準国際研究所からの支援に左右される。WHO 参考資料準備計画の継続は不可欠で、WHO と NIBSC は世界公衆衛生の長期の安全性を保証するためにビジネスプランを展開させていくべきである。

* パンデミックインフルエンザワクチン：

SAGE は、現在の H5N1 型鳥インフルエンザの流行状況と H5N1 型ワクチン開発の最新情報を更新し、パンデミックインフルエンザワクチン供給増加についての WHO 世界行動計画を提示された。9 カ国の工業国におけるワクチン生産能力は、2 種類の A 型、1 種類の B 型インフルエンザに対する 3 価ワクチンが年間 3 億 5000 万回分と推定される。1 価ワクチンで現在の理論上の最大生産能力は年間約 10 億回分である。完全ウイルスワクチンやアジュバンドワクチンは比較的少ない抗原含有量が必要なため、型によって生産量が決まる。世界の製造能力は、2009 年までに 2 倍になり、季節性インフルエンザワクチンは年間約 7 億 8000 万回分、1 価ワクチンでは約 20 億回分となる。パンデミックインフルエンザの場合は、世界的に必要な供給量に達しないだろう。

WHO の世界行動計画では、パンデミックインフルエンザワクチン製造能力向上の 3 つの主要方法を確認した。・市場を刺激する季節性インフルエンザワクチン増産の取組み、・生産能力の増強、先進国、途上国の両方で季節性インフルエンザワクチンの需要に関係なくパンデミックインフルエンザワクチン製造能力を確立または増加、・新科学技術に基づくワクチン研究と発展を目指す。パンデミックの可能性のあるインフルエンザウイルスの分離の共有方法や一連の情報を公有財産とする方法が疑問視された。事務局は、WHO 標準株の迅速な移動を容易にする手順を開発し、WHO のウェブサイトにて参照可能（http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/h5n1_sequences2006_08_23/en/index.html）であることを報告した。

SAGE は、途上国や他国に提供できる可能性や備蓄情報を含め、パンデミック前ワクチンの使用についてより多くの情報を入手できるよう要求した。インフルエンザワクチン研究は進歩し、H5N1 型以外のパンデミックを引き起こす可能性のある亜型（例：H7 型）に対するワクチン開発の研究も進めている。また、これまで健康な成人が H5N1 型ワクチンの臨床試験に登録されてきたが、小児や免疫低下の人への安全性と免疫原性を評価することの重要性を強調している。

* 予防接種融資と進歩した市場責任：

貧困国でワクチン融資しようとする取組みが示された。地球規模での予防接種実施に関する展望と戦略 (GIVS)、枠組みの目標達成のために推定 350 億 US ドル必要で、資本提供の差は 110-150 億 US ドルとされた。2006-2015 年の間に GAVI の 72 ヶ国では、この差をなくすため、伝統的な出資援助者（国内外政府や GAVI 同盟）からの資金援助の増加が必要とされ、予防接種のための国際財務機関 (IFFIm) や国際開発協会のバイダウン（金利割引）や事前買い取り制度 (AMCs) 等のこれまでにない出資方法の検討をしていく。

AMC で大事な点は提供者が前もって設定されたワクチンに予め額を保証すること、受取る国がワクチンを購入するための共同出資を同意しなければならないことである。メーカーは交付金を受けているので、契約上、途上国に長期間ワクチンを調達できる価格で供給し、他のメーカーに自分の技術を使う資格をあたえなければならない。理論的には、AMC の枠組みは、第一世代のワクチンの発見と開発、引き続き改良ワクチンの開発を促す可能性がある。WHO の 3 つの主な役割が確認された。①SAGE を通した目標製品プロフィールの推奨を行うこと②国連機関を通して購入する AMC が推奨する製品の品質管理③根

拠に基づいた意思決定、優先課題、新ワクチンの導入、AMC に適合する国家政府のヘルスシステムにおける資本について技術的な助言を行うことである。

SAGE は、WHO が次のような機能をもつよう推奨している。目標製品プロフィールは、必要とされる公衆衛生実施基準によって決められる。例えば、対象集団への有効性、妥当性、1 コースあたりの摂取回数、入手可能な供給システムの適合性、免疫持続期間と公衆衛生上他の介入に影響を与えないことなどである。

SAGE は新ワクチン、これまで途上国に未供給ワクチンの導入を進めるイニシアチブの重要性を示した、また、目標製品プロフィールを再検討し、適切なプロフィールの推奨を提案した。また、GAVI、世界銀行や AMC 独立諮問委員会について能率化し、AMC の活動体系を明確にし、効率的な実施における障害についても述べた。

*** 肺炎球菌結合ワクチン：**

肺炎球菌感染症は世界の全地域の疾病罹患と死亡の主要原因であり、WHO は、年間 70 万から 100 万人の小児が肺炎球菌感染症により死亡すると推定している。安全で効果的な認可された血清型結合ワクチン (PCV-7) は多くの先進工業国に導入され、発展途上国においても相当な死亡と罹病を減少させる可能性がある。SAGE は、肺炎球菌結合ワクチンを国家免疫計画に含むことが優先でなければならないと考え、現在認可されている PCV-7 ワクチンの導入を支持している。そして、それは HIV 感染者の間で予防接種の影響の評価を促進する。

新ワクチンに対する WHO の姿勢と一致して、PCV-7 は一般ワクチン接種スケジュールに容易に組み込むことができる。そして、幼児予防接種計画の他のワクチンとして、DTP、B 型肝炎、Hib とポリオワクチンを含むが、それは同時に実施される可能性もある。PCV-7 による定期的な予防接種は、ワクチンの有益性を最大にするために生後 6 ヶ月以前に始められなければならない、生後 6 週間目という早い時期に始まる可能性がある。臨床的有用性は、2 つのスケジュールで示された：一つ目は生後 6 週、10 週、14 週に 1 回のスケジュール、二つ目は生後 2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月に 1 回で、増強投与が 12 ヶ月と 15 ヶ月である。

幼児の予防接種に適当な肺炎球菌ワクチンの他の処方を利用できるようになると、PCV-7 を使用している国はこれらの処方の 1 つに切り替える価値を評価すべきである。

*** ポリオ根絶：**

ポリオ根絶諮問委員会 (ACPE) の議長はポリオの流行に対する反応と新根絶ツールのための新しい国際標準の影響について報告した。出生時、三価経口ポリオワクチン (OPV) の投与と比較したとき、出生時一価の OPV の投与後、1 型ポリオウイルスの抗体陽転が 2 倍増加するという新臨床試験データを含んでいる。

ACPE は、4 ヶ国 (アフガニスタン、インド、ナイジェリアとパキスタン) における戦略的な根絶の重要性を再確認した。年齢や免疫状態に関係なく、全旅行者の予防接種によりポリオ感染地域からの輸入感染リスクを更に低下しなければならないと国際保健規則 (IHR、2005) により勧告された。SAGE は特にナイジェリアの状況に警戒心をいだいている。SAGE は、これら地域の根絶後の計画と SAGE の幅広い仕事との関係が密接に進むとき、地域の発展・経過を見落とさないようにする重要性を強調した。

*** 予防接種監視と調査に関する世界的な枠組み：**

流行を起こしやすい疾患とワクチン予防が可能な疾患調査の状況は変化している。これらは、現在流行している疾患の調査、および新興の疾患の脅威に対する調査という特有の 2 つの概念に基づいている。そして、世界的な枠組みは、2 つの重要な領域を述べている：ワクチン予防が可能な疾患と予防接種監視のための調査であり、第 3 の部分として調査と監視の資金提供の補助的機能を加えている。

2010 年までの世界的な枠組みの展望は、ワクチン予防が可能な疾患調査のための統合疫学研究所と計画モニタリングネットワークである。このネットワークは、ワクチンの影響や最大限の安全性を測定する質の高い情報を提供する。

SAGE は、若干修正した全体的な世界的な枠組み文書を支持する。提案される修正は、以下を含む：公衆衛生危機という国際的な保健問題を生じる若干のワクチン予防が可能な疾患が新しい IHR にどう適合するかという例を提供することによって IHR との関連を拡大すること、将来に地域レベルでこの戦略を実行するための作戦ガイダンスを含むこと、数学モデルの構築に使用する主要な疫学データの解明、そして計画の監視・評価に関する最近の調査進展を強調することである (例えば、複合指標群調査 (Multiple Indicator Cluster Surveys) が 5 年ごとから 3 年ごとに変換することが現在推奨されている)。

SAGE は、WHO が世界的な枠組みのクリアな普及計画を製作しなければならないことを示唆する。

*** 髄膜炎菌ワクチン：供給不足のリスク：**

流行性脳脊髄膜炎の異常発生は、周期的にアフリカの髄膜炎ベルトを襲う。最近の大きな流行は 1996-1997 年に起こって、10 ヶ国で 22 万人以上に影響を及ぼした。2006 年に報告された症例数は、その前年から 5 倍の増加であった。発生率が数年間低いままであったマリ、ナイジェリアとスーダンのよ

うな国の罹患率の増加は、特に憂慮されている。

近年、ワクチン必要量の予測不能性および、多価多糖や新しい髄膜炎菌結合ワクチンの入手可能性のため、髄膜炎菌 AC 多価多糖ワクチンの供給元の数は、明らかに減少した。2006-2007 と 2007-2008 シーズン、二価および三価多糖ワクチンの推定必要量は 2830 万回分、2006-2007 と 2007-2008 シーズンの必要量は、8000 万回分である。しかしながら、2006-2007 の流行季節以前に追加ワクチンがすぐに生産される見込みがない。以下のような使用方法が十分に免疫原性をもつとき、ワクチンの不足に取り組む一つの潜在的戦略は分割量を使用することである。

四価の sanofi pasteur ワクチンの分割量の免疫原性を評価している最近の臨床試験の予備結果が提示され、SAGE はこれらの結果が四価の sanofi pasteur の製品に基づく点に言及した。一方、髄膜炎流行の制御のために備蓄されているのは 2 価ワクチンである。SAGE は、分割量の免疫原性に関する全てのデータをチェックするため専門家による調査を要求した。

SAGE は、ワクチン不足の状況で流行した場合、影響国の当局はリスク便益分析を実施しなければならず、そのような分析はより多くの住民の感染防御のための集団ワクチンキャンペーンの間、分割量の多価多糖ワクチンを使用する公衆衛生上の利点を明らかにすると結論した。高いリスクを持つより狭い年齢層（29 歳までではなく、15 歳まで）に対する予防接種も、考慮される必要がある。

* はしか死亡率の減少：戦略の調整：

SAGE は、麻疹に関する専門調査委員会の報告をチェックし、麻疹ワクチンの初回接種年齢と定期的な 2 回目接種の追加・時期、麻疹 SIAs の間隔に関する同委員会の勧告草案を考慮した。

SAGE は、伝染が広範囲にわたり死亡率が高い地域における麻疹ワクチンの初回の投与時期を現在推奨している 9 ヶ月に保持するという提案を受け入れた。

SIA 間隔の最適化に関して、SAGE は継続して SIA を実行することの遅れが大発生（例えば、ブラジル、ケニアとウガンダで）につながった多くの例に注目した。罹患しやすい子供の推定数が出生コホートの人数に達する前に、追加的 SIA が実行されなければならないという、アメリカ地域事務局で作成されたアフリカ地域の麻疹技術諮問グループにより修正されたアプローチに、SAGE は同意した。

SAGE は、死亡率減少を目的としている国と地域は資源を、麻疹ワクチン初回投与の普及率増加に、また罹患しやすい子供の増加率に基づく適当な間隔で高品質 SIA を実行することに、集中させるべきであると結論した。接種スケジュールの調整は、プログラムの成績に関する国に特有の情報の再調査と麻疹に関する最新の疫学に基づかなければならない。

* 予防接種スケジュールの最適化：

接種スケジュール最適化に関する IVB の研究課題の概要は、進行中の 3 つのメイン・プロジェクトを強調した。発展途上の世界で幼児の予防接種のタイミングを評価すること、結合ワクチンの接種スケジュールを最適化すること、予防接種に関する免疫学的な基礎を更新し完成させることの 3 つである。

接種スケジュールを検討する 2 相計画の第一相の結果が、提示された。24-35 ヶ月令の子供の 55 ヶ国の人口統計学および健康調査データ（1997-2005）をワクチン接種の遅れを見るために用いた。遅延の中央値（75 パーセンタイル値）はジフテリア-破傷風-百日咳混合ワクチン DTP1 の 1 ヶ月（2.9 ヶ月）、DTP2 の 1.5 ヶ月（4 ヶ月）、DTP3 の 2.2 ヶ月（5.4 ヶ月）と麻疹ワクチンの 1.3 ヶ月（4 ヶ月）であった。投与年齢の実際の中央値は 3 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月と 10 ヶ月である。25%以上の DTP3 ワクチンは、5 ヶ月以上遅れて接種されている。プロジェクトの第二相は、予防接種のタイミングを疾患発生率にリンクすることを含み、付加的な調査データ（例えば、複合指標群調査を使用）も含んでいる。結合ワクチンで接種スケジュールを最適化するコンセプトに対して提案されたフレームワークが示された。接種スケジュールを最適化するコンセプトは、この次の SAGE ミーティングで発表される。

* HIV、結核、マラリアワクチンの将来予測：

HIV、結核（TB）とマラリアによって毎年、世界的な全死亡の 13%である約 800 万人が死亡する。多くの地域では、これらの疾患は各々重なり合い重症化しており、国全体を脅かす公衆衛生の大きな危機に結びつく可能性がある。ただ一つの第 3 相治験は HIV ワクチン（VaxGen 社の gp120 によって増強された sanofi pasteur の ALVAC ワクチンの組合せを使用する）に向けて進行中であり、タイで行われている。結果は 2009 年と予想され、ワクチンが効果的であることが示された場合 2011 年に認可される。GlaxoSmithKline Biologicals 社のマラリアワクチン RTS、S/AS02 は、5-6 年以内に認可することのできる唯一のマラリア候補ワクチンであることが報告された。

SAGE は、ワクチン開発プロセスをよりよく導く可能性がある情報源としてだけでなく開発進行を概観しコメント・推奨するために役立つ“将来予測”セッションの有用性を認識した。

最後に、SAGE は国際的・国家的パートナーと密接に協力して HIV、TB とマラリアに対するワクチンを開発することで WHO 業務を支援することを表明し、さらに高度に科学的で、調整を要し、倫理的な世界的な臨床試験標準を促進するための政策・規定を作成する WHO の役割を確認した。

（佐々木実生、森川孝子、高田哲、片岡陳正、川又敏男）