

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 (SAGE) 会議 (2007年4月)、結論と提言>

予防接種に関する SAGE の会議は 2007 年 4 月 17-18 日にスイスのジュネーブで開催され、ワクチン研究開発から予防接種供給に至る問題を報告した。

\* 予防接種・ワクチン・生物学的製剤部門 (IVB) からの報告：

WHO の IVB 部長は、2006 年 11 月の SAGE 提言以降の進展を報告した。B 型インフルエンザ菌 (Hib)、麻疹、肺炎球菌の各ワクチンの見解文書が公開され、現在ロタウイルスワクチンが検討されている。地球規模での予防接種実施に関する展望と戦略 (GIVS) 目標への到達速度の遅さが指摘された。SAGE はアフリカ髄膜炎ベルト地域の最新の髄膜炎菌性髄膜炎流行情報を報告した。先の会議で予測されたように、2007 年の流行により多くの国で発症と死亡率が増加した。

髄膜炎ワクチンに対する事前買取制度 (advanced market commitment, AMC) の試行開始を受けて、AMC 下の財政支援に見合ったワクチンのターゲットプロダクトプロファイル (target product profile, TPP) 提案の予備活動が WHO で開始された。TPP の過程、範囲、およびスケジュールの委任事項が確立された。

\* 予防接種諮問委員会の外部調査報告：

報告は、SAGE の業務に対する総体的な満足度、そして、地域や他の WHO との関係性向上を言及する最終報告を受け入れた。報告は、SAGE と地域の技術諮問機関との関連を密にする必要性を強調した。SAGE は外部調査による定期的な勧告の履行を希望している。

\* ワクチン予防接種世界同盟 (GAVI) からのレポート：

GAVI 長官は、GAVI 活動の最新情報を発表し、GAVI と SAGE との関係の明確化と、2007~10 年の戦略を示した。比較的融通の効く基金の増加によって、保健制度は強化改善されるため、GAVI による資金援助は有効である。予防接種のための国際金融ファシリティー (International Finance Facility for Immunization, IFFIm) は、2006 年 11 月発足以来 8 カ国が参画し成功を収めている。2007 年 2 月に着手された AMC には、予防接種開発援助の提供国としてロシア連邦が参加した。新ワクチンへの今後の投資は、2007 年 5 月の委員会での提示され、現在作成中の戦略的な「指針」に基づくものである。また、各国に提供される全ての新ワクチンは政府の共同出資を義務付ける。GAVI の一連の戦略の中核 (保健制度、新ワクチン、および長期融資) の有用性と結果の重要性が SAGE によって喚起された。

\* 地域的な優先事項および主要方針と実施問題：

報告は、アフリカ、東地中海、東南アジア地域から報告された。

・アフリカ地域：

報告書は、特に未接種児が多いコンゴ民主共和国、エチオピア、ナイジェリアなどの国で、2005 年から 2006 年の DTP3 接種率の増加を強調した。接種率は赤道ギニアとガボンでは 50% 未満のままであるが、これらの国の人口は少ない。

ナイジェリアでは、予防接種デー (Immunization Plus Day, IPDs) と一価経口ポリオウイルスワクチン (mOPV) の使用を介してポリオ根絶対策が進展してきている。また、麻疹死亡率減少目標の達成は顕著に進歩した。しかし、これは主として補足的な予防接種活動 (SIAs) の結果であり、定期的な接種率は低いままである。

地域別に直面する 4 つの主な課題は以下である；

- (i) 基幹施設の実際の財源を政治的公約とし、接種率の監視を向上させる。
- (ii) ポリオの重大性に対して、ポリオ根絶対策に関する質の高い監視と政治的公約を支える。
- (iii) 他の介入と予防接種の統合に関する行動計画戦略の変換。
- (iv) 資源のタイムリーな有効利用と、これらの活動を成功に導くために物流と通信を計画すること。

SAGE は、定期的な予防接種率の低さや、長期間にわたって持続可能でないポリオのインフラによるキャンペーンへの依存の増加に懸念を表した。

・東地中海地域：

多くの国が紛争中であるにもかかわらず、GIVS 目標達成と麻疹死亡率減少という目標に向かう進展がみられる。

しかし、高いワクチン接種率にもかかわらず麻疹の流行が報告され続けている。

SAGE は、高接種率下でも麻疹集団発生が再発したこと、および症例の多くが 5-9 歳の年齢群で発生している事実に対する懸念を示し、その問題への戦略を計画するよう要求した。SAGE は、すべての国の 2010 年までのワクチン導入の地域目標があるのに、数ヶ国が未だ Hib ワクチン非導入であることを警告した。また、紛争国の定期予防接種率が非常に低く、目標達成の障害であると認識している。

・東南アジア地域：

この地域には、以下の 4 つの優先事項がある。

- (i) インドでのポリオ伝播阻止。

(ii) 停滞した定期的予防接種達成率の向上。

(iii) 新ワクチンの導入。

(iv) はしか制御のための活動の加速。

インドは、ポリオ根絶活動の妨害にもかかわらず、主に2つの州に限局化する伝播の阻止が可能であると楽観視している。

インドの低い定期予防接種達成率が地域 DTP3 達成率の停滞の主な理由である。また、インドでは、二回目の麻疹ワクチン接種の確定的な計画はない。

地域のほとんどの国がB型肝炎ワクチンを導入したが、インドの取り残された州を含めた実施の遅れは重要である。その地域の多くの国は日本脳炎(JE)ワクチンよりHibに優先権を与え、そして、その地域の数ヶ国は全国的にも限られた作戦行動でJEワクチンを提供している。

SAGEは、特にインドなどの大国では拡大予防接種計画(EPI)スタッフ入れ替えの速さが低達成率の一因となるために、人事再編成を含めた管理とシステムの問題に言及した。SAGEは、予防接種データの質に関して、一地域でまとめた論議では不十分であることを認識しており、限局した地域活動結果を明らかにすることを奨励した。

\* 世界的なワクチンの安全諮問委員会：

SAGEは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染した子どものカルメット-گران菌(BCG)予防接種に関するワクチン安全性に関する世界諮問委員会(GACVS)によって作られた提案の見直しと、提案の中の変更を導く根拠について言及した。

また、SAGEは、個々の子どもに対して適切なリスク評価を実行するために必要なインフラと意志決定過程の困難性と情報不足を認識している。それを反映するBCG見解文書への改訂と、国策策定機関への指導と提供に同意した。SAGEは、提示された見解文書がHIVと結核に関するWHOの責任部局との共催会議での議論と批判に基づいた適切な改訂となるよう提唱した。その結果、SAGEに認められたHIV感染リスク幼児のためのBCGワクチン接種ガイドライン改訂版が、この報告の姉妹編として発行される。

\* ポリオ根絶：

2007年2月28日のWHO長官の呼びかけに応じ、SAGEは、ポリオ根絶を終了させ、難題に取り組む関係者を活性化させ、症例を調査するために、ポリオ根絶の出資者緊急協議結果を提示した。協議は、ポリオ根絶のための技術的あるいは作戦の実行可能性を見直した。

独自の分析は、根絶終了には人道主義と経済事情を支える多大な投資を要することをSAGEに示した。ランセット掲載論文には、ポリオ「コントロール」には人的かつ財政的見地から根絶達成後20年を要する可能性が示された。

SAGEはポリオ流行国4ヶ国の代表者、主要な出資者、政治団体、およびポリオ根絶計画を先導するパートナーらと共にWHO長官の計画を迎え入れて、ポリオ根絶を完了するのに必要な新契約を促す議決を歓迎した。SAGEは、2007-2008年の間の5億7500万USドルという出資差が引き起こすリスクについて懸念を表明し、必要な基金を保持しない場合には、ポリオ根絶への遅れと経費増加の両者をもたらす可能性を強調した。ポリオ根絶計画の後期での遅れと経費増加は、定期的な小児予防接種に関連する利得、監視能力、小児の生存、および国際的な健康活動と同様に20年の根絶の努力すべてを危うくするであろう。

\* WHO研究戦略の構成要素の関連

第120執行理事会で要求されたWHO全体の研究戦略を定義する協議過程がSAGEに報告された。WHO研究戦略の方向とWHO内の知識の利用と研究を管理する戦略が明らかにされる。戦略はWHO内外部の政策委員会を通して開発され、最終的な戦略は第62回世界保健総会に提示される。2008年にバマコで開催される保健研究に関する政府サミットに報告される。

予防接種と関連した研究について議論された。SAGEは、研究のためにWHOが統一された戦略を築き上げる努力や、ワクチン関連研究継続のためのより大きな戦略の計画表、保健制度の調査を歓迎した。

\* ヒト乳頭腫ウイルスワクチン：

SAGEは子宮頸癌の発症率とヒト乳頭腫ウイルス(HPV)と子宮頸癌と尖圭コンジロームの関係を改訂した。4価のHPVワクチン(タイプ6、11、16、および18)の安全性、効果、および免疫原性に関するデータは現在70以下の国で認可されており、二価ワクチン(タイプ16、18)は数ヶ国で認可が提案されている。代替スケジュール、配送コスト、およびワクチン入手可能性を含むワクチン安全性と効果の研究は継続中である。

SAGEは臨床試験結果から、ワクチン導入が、特に子宮頸癌が主死因であり、検診事業が限定されるか行われていない発展途上国ではすばらしい利益をもたらすと結論した。また、ワクチン接種は検診事業を施行している国々でも重要な利益を提供するであろう。性的に活発な若者のHPV感染症高発生率を考えると、ワクチンを思春期前の若者に導入する適切かつ効果的な戦略の開発は困難であるが、重要である。プログラムに従う見解から、SAGEは以下を注目している。

- (i) アジアとアフリカの B 型肝炎ワクチン導入は抗がん性ワクチンの高い需要を示した。
- (ii) HPV ワクチン導入は、GIVS を思春期の若者へのワクチン接種に拡大できる。
- (iii) ラテンアメリカとアジアの思春期の若者への学校別キャンペーンとワクチン接種週間は、HPV ワクチンと他の地域の思春期の若者への予防接種を広げた。
- (iv) ワクチン導入は、情報、教育、およびその伝達などの政策を必要とする。
- (v) ワクチン導入は、学校保健計画の中で、若年層に妊娠と HIV を含む性感染予防の教育機会を提供する。
- (vi) WHO は、国際労働機関と協力し、十代の働く若者への働きかけを行うことができた。
- (vii) ワクチンの監視戦略は、前癌性病変や子宮頸部や他の HPV 関連発癌に必要とされ、多くの国で必要である。

SAGE は、現在の高価なワクチンが導入への主要な問題であることに注目した。SAGE は HPV 感染研究を継続させるために、供給方法立証事業と中低所得国で十代の若者とより高齢の「巻き返し」人口への予防接種との対費用効果研究の（一年限りを含む）期間延長を主張した。

SAGE は、発展途上国におけるワクチン導入のための資源動員計画の開発を求めた。すべてのレベルにおける意思決定者が、ワクチン導入のスクリーニングを含め包括的な子宮頸癌制御プログラムと統合されることを保証するために予防接種、癌、子ども、十代の若者、性と生殖に関する健康プログラム、および介入を通して密接に共同すべきと勧告した。

\* 予防接種スケジュールの最適化：

SAGE は、55 カ国の保健情報のロンドン衛生熱帯医学院での更なる解析結果を示した。BCG ワクチン接種年齢の中央値は 1.2 ヶ月（予防注射された子どもの 25% において、BCG は 2.8 ヶ月後に投与される）である。接種年齢は多様な因子と関連する。ロタウイルスワクチン接種は生後 12 週後に始めるべきであるが、DTP/OPV ワクチンと同時接種スケジュールであれば、より遅れた時期に定期予防接種を始める。推奨される予防接種スケジュールを厳守する国では、より高い達成範囲になる。

SAGE の下部組織は結合ワクチン使用の最適化に関して検討を続け、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、肺炎球菌に対する安全かつ有効な結合ワクチンを報告している。その詳細に関して、以下の結論が SAGE に提示された：

1. 現在認可されたワクチンの安全性は明らかであるが、接種スケジュールに関しては不十分で、詳細は免疫原性と有効性の研究から明らかになる。
2. 結合ワクチンが保菌 carriage を減少させる有力な証拠があり、無作為化臨床試験結果も含まれる。
3. 第一段階のワクチン接種スケジュールの投与必要回数には理解されていない。肺炎球菌結合ワクチン (PCV) の抗原型の差による接種の差異があるかもしれないが、幼児の 2 回投与が 3 回と同等であると示唆される。また、幼児単回投与の方が、2 か 3 回投与後追加抗原投与による抗体力価がより高いという髄膜炎菌 (MenC) と PCV ワクチンに関する証拠がある。
4. 工業国では、後の追加投与が直接効果を有するが、後 (9 ヶ月以上) の投与の役割は発展途上国では明らかではない。
5. 再投与は、より急速な病気のコントロールと、より有効な間接効果の原因となった。現時点では、この証拠は MenC には良いが、PVC にも良いわけではない。
6. 保菌と疾病への防御期間は現時点では明確でなく、時代とともに変化すると考えられる。特に PCV には限られた追跡データしかなく、長期効果は定義できていない。
7. 肺炎球菌だけは抗原型の変化が明らかであるが、疾病への影響は明確ではない。
8. 組み合わせ投与時の他のワクチンとの相互作用は現在予測できない。これは実際のスケジュールを試験する必要があるが、問題となる関連諸因子への注意が必要である。

費用と、異なるスケジュールプログラムの実行可能性との関連は重要であるが、本文書の範囲を超える。間接効果の評価の欠如が過去の対費用効果を低く見積もっていたため、再検討が必要である。SAGE は、WHO の研究諮問機関監視の下での、IVB 研究部門により提言された研究活動の継続を是認した。SAGE は、研究の進歩と結果を継続して情報発信することを要求した。また、SAGE は、WHO がさらに個々に比較した母集団への介入の対費用効果を最適化する予防接種戦略の公衆衛生上の真価について言及することを奨励した。

\* H5N1 型インフルエンザワクチンの備蓄とインフルエンザワクチン製造能力を持たない発展途上国へのパンデミー時のワクチン提供機構の確立：

WHO 長官は、WHO に H5N1 型インフルエンザワクチンの国際的貯蓄必要の有無を SAGE に助言を求めた。WHO の地球規模の解析では、世界的流行に対する三価インフルエンザワクチン推定 3 億 5 千万量が必要となり、ワクチンの生産能力のない中低所得国に対し国際社会による資金調達の実現性があることを示した。SAGE は、現行の H5N1 型ワクチンのいくつかは他の H5N1 型クレードからのウイルスに対して、フェレットでは潜在的な免疫防御反応を誘発することから、ヒトでも防御出来る可能性がある科学的根拠を要約

した。SAGEは、備蓄H5N1型ワクチン使用の小児への使用の潜在的危険性、および備蓄時の安全性を研究する必要性を示した。SAGEは、備蓄H5N1型インフルエンザワクチンが世界的流行前に使用された場合には、安全性と免疫原性のデータ収集を提言している。

SAGEは、感染が国さらには国際保健への潜在的な脅威となることを示すH5N1型感染症例と隣人への波及を報告した国に謝辞を述べた。SAGEは、H5N1型ワクチン備蓄が、他の手段と相俟ってH5N1型ウイルスのヒトからヒトへの感染の初期段階の対処に有効である可能性を言及した。SAGEは、WHOにはインフルエンザ生産が出来ずH5N1型ワクチン購入能力もない国のためのワクチン備蓄に対し十分な根拠があると述べた。SAGEは、ワクチン備蓄と同時に、備蓄H5N1型インフルエンザワクチンの管理と使用時の運用ガイドラインの開発と、使用のモニタリングと結果評価のための適切な方法決定の必要性について言及した。SAGEはさらに備蓄の管理と使用に関する研究を提唱した。SAGEは、世界的流行を長官によって宣言し、WHOが世界的流行時のワクチン入手を確実にするための仕組みをインフルエンザワクチンの生産能力やワクチン購入財源もない発展途上国への分配のために確立するべきであると長官に提唱した。

#### <HIV感染リスク幼児のためのBCGワクチン接種ガイドライン改訂版>

GACVSIはBCGワクチン接種ガイドラインの改訂を提唱している。結核頻度の高い国では、エイズ発症児以外には、1回のBCGワクチン接種を行うとされてきた。しかし、出生時にBCG接種したHIV感染児は後に播種性BCG病を生じる結果が最近明らかになった。HIV感染リスク幼児では、重症TB予防の利益よりもBCG併用のリスクが問題となる。従って、無症候性であったとしても、HIV感染とわかっている子どもはもはやBCGワクチンを接種するべきではない。

##### \* 主な論点 :

BCG ワクチンを接種した既 HIV 感染児にとっては、潜在的な重症 TB の予防の利益は、BCG ワクチンの使用に関連したリスクにより少ない。HIV の兆候は通常、BCG が接種される生命の最初 1 週間ではまれである。WHO は近頃、潜在的に HIV に感染した子どもの適切な管理を行うために 18 ヶ月以下の子どもの厳しい HIV 診断の概略を述べた。この管理は BCG ワクチン接種を差し控えることを考慮に含むべきである。

##### \* BCGの適応改訂の提唱 :

WHO は HIV カウンセリングとテストがすべての妊婦に提供されるべきであり、同時に HIV 抗体陽性の妊婦には母子感染 (MTCT) 予防に介入することを提唱した。HIV 感染リスク幼児での BCG ワクチンの使用の国家および地方の意思決定を容易にするために以下の指導を提供する。

- ・ HIV 感染の利益は BCG ワクチン接種のリスクより重い。  
高い罹患率の国民には、最も大きい TB 負荷がある。
- ・ 利益は BCG ワクチン接種のリスクより重い。  
HIV 感染未知の女性から生まれた幼児は予防接種をするべきである。
- ・ 利益は BCG ワクチン接種のリスクより重い。  
HIV 感染女性から生まれ、HIV 感染状態が未知である、HIV 感染の症状も兆候も示さない幼児。前述の考慮決定された後にこれらの幼児は予防接種を受けるべきである。
- ・ BCG ワクチン接種の利益よりもリスクのほうが重い。  
HIV に感染しており、兆候はないが HIV 感染兆候が報告された幼児は予防接種すべきではない。
- ・ 通常、BCG ワクチン接種の利益よりもリスクのほうが大きい。  
HIV 感染した母親から生まれ、HIV 感染を思わせる兆候が報告された幼児は予防接種を受けるべきではない。

(阿部陽子、武政誠一、宇佐美眞)