

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 11 月)、結論と提言>

予防接種に関する SAGE の会議は 2007 年 11 月 6 - 9 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 WHO に報告した。範囲は小児予防接種だけでなく、すべてのワクチン予防可能な疾患にまで及んだ。

\* 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 部長官は、2007 年 4 月の SAGE 提言以降の進展を報告した。BCG ワクチンによる幼児の HIV 感染リスクに対するガイドラインと、WHO から発行されたロタウイルスワクチン使用に関する文書が改正された。必要な薬の WHO モデルリストは、SAGE の提言と WHO のワクチン見解に足並みを揃えた。IVB は外部調査委員会による勧告を実行し進展を遂げた。委員会の取り決め事項や手続きが改正された。定量調査における新しい委員会が設立された。技術と理論に関する委員会と、薬事規則における別の委員会が進展中である。地域の技術諮問機関との連携が強化され、IVB が国家技術諮問委員会の強化を支援するための取り組みを行っている。

国際的な予防接種率の進展にもかかわらず、インドやナイジェリアでは 2006 年で推定 2630 万人の小児が、3 回のジフテリア・破傷風・百日咳 (DTP3) ワクチンの接種を受けていない。

2006 年の麻疹死亡率の減少 (2000 年から 68% 減) に注目した。麻疹ワクチン初回投与の推定接種率は 80% であった。2006 年に 25 の優先国は、ビタミン A、経口ポリオワクチン (OPV)、駆虫薬剤の投与、または殺虫剤処理済み蚊帳を組み入れた補足的な予防接種活動 (SIAs) を実施した。ヒトインフルエンザ B 型 (Hib) ワクチンの摂取に明らかな改善があり、2008 年にさらに 28 ヶ国が導入を計画しているが、アジア・東ヨーロッパの大部分の国では計画していない。肺炎球菌とロタウイルスの混合ワクチンの導入も発展途上国で進展している。

SAGE はアフリカ髄膜炎ベルト地域における現在の髄膜炎菌性髄膜炎の流行情報を改訂した。世界的に A 型脳脊髄膜炎ワクチンの供給は改善されてきているが、未だ不安定である。2007-2008 年の流行期に向け備蓄を確実にするためには、1400 万ドルの資金が不足している。

\* 地域的な優先事項および主要方針と実施問題：

アメリカ、ヨーロッパ、西太平洋地域事務所からの報告：

・アメリカ地域：

地域規模での予防接種実施に関する展望と戦略 (RIVS) は、子供の死亡率を減少させるための予防接種、母子保健の改善、質の高い調査の推進、効果的なプログラム運営の達成、連携と同盟の強化、を最も効率よく計画することにより、ミレニアム開発目標 (MDGs) への貢献を目指している。RIVS には遂行した業務の保護、未解決問題の完結、新しい課題への対応という 3 つの戦略分野がある。

アメリカ地域は、新ワクチンや技術の導入により、ポリオの根絶、麻疹の撲滅、ジフテリア、百日咳、B 型肝炎および Hib 症の制御において、目覚ましい進展を遂げた。2 つの主な未解決問題は、風疹と先天性風疹症候群 (CRS) の排除と、小児予防接種から家族予防接種へのプログラム移行である。定期的な MMR ワクチンの高い接種率と、MR ワクチン投与を成人や青年にまで拡大するキャンペーンにより、風疹の症例数は 98% 削減している。アメリカ全体で 2007 年に報告された CRS は 5 例のみであった。

新しい課題として、ロタウイルス、肺炎球菌およびヒトパピローマ・ウイルス (HPV) ワクチンの導入、科学的根拠に基づいた意思決定、予防接種基盤の強化などが行われている。

・ヨーロッパ：

地域の優先事項には、国の予防接種システムの強化、ポリオ根絶の維持、2010 年までの麻疹および風疹の撲滅、新しく利用されているワクチン導入の支援および監視の強化がある。これらの目標を達成するため、地域事務所では 3 つの行動計画 (予防接種システムの強化、目標の疾患への取り組み、調査・研究室・モニタリング) を開発中である。

現在、ヨーロッパ全土の DTP3 接種率は 80% 以上であり、ほとんどの国は 90% を超えている。しかし、予防接種の時期がいくつかの国で未だ問題であり、50 万人の幼児が予防接種を受けていない。

高い予防接種率にもかかわらず、大規模な麻疹の集団発生が起り続けており、感染理由と感染グループは国によって異なる。

ポリオウイルスの輸入や伝播の危険性の高い国々にとっては、ポリオのない状態の維持は、急性弛緩性麻痺の調査、ポリオ研究ネットワーク、およびその他の対策を通して今でも重要な課題となっている。

Hib を含むワクチンの導入には、西ヨーロッパと東ヨーロッパの一部および NIS 諸国との間に著しい違いが見られた。Hib の疾病負担への認識が欠如とワクチンの価格が高額であることが理由であった。新ワクチン導入にむけての地域的活動計画の完結などにより、この問題に取り組んでいる。

多様な疫学に加えて、この地域に特徴的な健康保険制度と予防接種プログラム、政府とパートナーの監視支援の欠如、包括的な地域戦略の欠如、不十分な財政、技術、戦略支援が課題である。

・西太平洋地域：

B型肝炎の制御に焦点が当てられた。地域の統一意見を構築し、原価分配やワクチン予防接種世界同盟 (GAVI) の支援を通してワクチンを導入することにより、1990年代のワクチン価格高騰を抑えることに努力した。2000年からの主な課題は、ワクチンの最適とはいえない接種率にある。

B型肝炎制御の地域目標の達成と、2012年までに5才以下の子供の慢性B型肝炎感染を2%以下に(最終的には1%以下に)下げるために、地域行動計画が改訂された。

B型肝炎の流行を調べる国民血清調査および、ワクチン接種率データにより、地域目標達成に向けての進展状況をモニタリングするプロセスを開発中である。

\* ワクチン予防接種世界同盟 (GAVI) からの報告:

GAVI 長官は、最適格国がB型肝炎とHibワクチンの導入に同意したことから、新ワクチン導入が著しく増加したことを報告した。支払い能力がある国が増え、情報(新ワクチン導入計画を含む)の完全性や利用の質が改善していることが示された。SAGE および地域技術諮問部員は、新ワクチン導入のための資金がない中所得国が潜在的に存在しているという、GAVI 適格基準についての問題を挙げた。長官は適格基準を改正することを言及した。同様に、新ワクチンへの長期財政維持の問題も挙げた。

\* 他の予防接種関連諮問委員会による報告:

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS)、WHO 生物製剤基準専門委員会、WHO ワクチン研究イニシアティブ諮問委員会が SAGE に報告を行った。

2007年9月に開催されたHPV専門諮問グループの報告がSAGEに提示された。SAGEは、HPVワクチン使用に関する勧告を作成するのに十分な証拠があることで意見は一致した。アメリカ、ヨーロッパ、東南アジア地域におけるWHOの初協議で、HPVワクチンに大きな関心はあるが、価格、入手法および供給システムの進歩に関する懸念事項がある。

\* 肺炎球菌混合ワクチンの標的生産プロファイル:

ワクチンが明確なターゲットプロダクトプロファイル (target product profile、TPP) を満たすのであれば、GAVI 適格国はワクチンの需要に対して定価で助成するため、事前買収制度 (AMC) は提供者からの財政委任を伴うことになる。AMCの目標はワクチン導入を加速化することである。2006年11月、SAGEは、肺炎球菌混合ワクチンのTPPにおけるAMC独立諮問委員会への提言を課せられた。

AMC/TPPは、AMC期間のAMC適格ワクチンの最小許容成績基準を定めている公文書である。肺炎球菌ワクチンのTPPは、WHOガイドラインと技術的背景文書を基に臨時特別委員会により改良され、Global Serotype Distribution Project (GSDP) の報告により通知された。

GSDPは広範なデータに基づき、病気や死亡の原因となる肺炎球菌の罹患率や血清型のタイプを推定している。異なる地域に血清型分布の変化が見られる。北アメリカでは、感染症例の80%が6-7種の型で占められている一方、アジアでは11種が症例の80%を占める。しかし、8種の最も一般的な型はアフリカとアジアでは同じである。1、5、14型がGAVI適格国では最も一般的で、6種の最も流行している血清型は地域間で順位の違いはあるが、全地域に渡り同じである。やがて発売されるであろう10価および13価のワクチンよりは若干効果が劣るが、6種(1、5、6B、14、19F、23F)の血清型のみに基づいたワクチンが、アフリカやアジアに供給されるだろう。

TPP案は、AMCに適格する最小許容成績基準を記載した基本表と、規定基準の科学的論拠および拘束力のない製品特徴案が書かれている補足情報文書から成る。TPPは、適格ワクチンは少なくとも60%の感染病分離株をカバーし、1、5、14型を含まなければならないと規定している。免疫原性は現行のWHO基準に沿って確立され、ワクチンは1才でたった3回計画すればよい。安全性と反応性分野についての改正は必要である。

\* ポリオ根絶:

SAGEは強化された根絶対策を再調査し、長官の緊急の関係者会議を受けて発動し、*ポリオ根絶に関する事例* (2007年5月) に要点を述べた。インドおよびナイジェリアにおける新研究で、1価のOPVsが3価OPVの3-4倍の有効性を示すことが報告された。2007年10月の報告で、新技術(1価のOPVsなど)および各感染地域に適合した政策を受け、多くの国がポリオ根絶に向け新しい節目を迎えようとしていることが分かった。アフガニスタン南部およびナイジェリア北部を除く伝染地域で改善がみられた。2006年に再感染した13ヶ国中3ヶ国以外で伝播が止まった。2007年末には6000万ドルの資金が不足している。

SAGEは新技術、政策および公約によって野生型ポリオウイルス伝播の遮断が近々見込まれることを断言した。最重要事項は、ナイジェリア北部の予防接種を受けていない子供(30%)である。2008-2009年の予算不足(5億ドル以上)を警告した。

SAGEは2007年9月に開催された米国国立衛生研究所(NIH)会議の結果を報告した。会議では、根絶への挑戦、OPVと不活化ポリオワクチン(IPV)の強み・弱み、最近の研究活動と将来の政策検討について議論した。完全な根絶、インドでの根絶にIPVの投入、ポリオウイルス根絶後の世界的なOPV使用の中止、ポリオ再来防御のためのIPV使用拡大のために広く支援することを評決した。

SAGE は、OPV から IPV への切り替えは、ポリオウイルス感受性が増加することに注意して、政策変更を注意深く査定することの重要性を強調した。適切な生産および供給の促進のため、IPV の長期的役割を調査する必要性を明言した。

\* 腸チフスワクチン:

WHO の腸チフス予防接種に関する IVB 特別専門調査委員会は、腸チフスの疾病負担の重要性と 2 つの新世代のワクチン (Vi polysaccharide と Ty21a) に関する情報を SAGE に提供した。2 つのワクチンには、多数の安全性と有効性の記録がある。腸チフスの有病率はアジア地域の都市スラムで高く、経済的負担を生じさせる。また、抗生物質に対する抵抗性が非常に高まったために、腸チフスワクチンの需要性が高まっている。2 つの新世代腸チフスワクチンの費用対効果を確認した結果、価格の引き下げによってその需要と供給は 2000 年以降劇的に増大した。

SAGE は腸チフスの有病率が高い地域において、ワクチンを使用するために、危険性の高いグループの予防接種、予防接種後の監視システムの強化 (2-4 歳の幼稚園、5-15 歳の子供たちを含む)、乳児と幼児のための新しい腸チフスワクチンの研究などの必要性を示した。

SAGE は、腸チフスワクチンに関する WHO の声明書は常に更新していかなければならないと勧告した。また、ワクチンを学校や地域に配分する戦略、予防接種をする年齢層、どのくらいの間隔で、いつ予防接種を繰り返すべきかの問題に関して、各国に特定のガイダンスを提供した。

\* ワクチン予防可能疾患の分類:

WHO のワクチン予防可能疾患の分類計画は、ワクチンが現在利用可能な疾患であるが、一般的な使用についてはまだ推奨されない、もしくは近々 (2012 年までに) 利用可能になる疾患を分類することを目標とした。この計画の目標は、健全なワクチン市場開発の指導援助、世界レベルでワクチン予防可能疾患を決定する際の国やパートナーの支援、支援のためのワクチン決定の際に GAVI 同盟などの世界的な資金提供機関の活動の指導援助である。

病気の評価に使われる 10 の指標の予備結果は、死亡数、地域的流行あるいは全世界的流行の可能性、経済的影響、死亡率、最も疾病負担の高い地域の発生率、長期間の後遺症、病的状態、不公平な事態 (経済的に不利な者への多大な影響)、他の代替治療または予防策の欠如、症状の重度に分けられた。

この予備的な指標で、病気は以下の 3 グループにまとめられた。

最優先される病気 : マラリア、肺炎球菌による病気

次に優先される病気 : HPV 感染症、コレラ、デング熱、日本脳炎、髄膜炎菌性髄膜炎 A、C、W135、Y 型、狂犬病、ロタウイルス感染症、季節性インフルエンザ、腸チフス、黄熱

一般的に優先される病気 : A 型肝炎、E 型肝炎、髄膜炎菌性髄膜炎 B 型、流行性耳下腺炎、風疹、水痘

SAGE では、結果はワクチンの準備段階で十分考えられるべきであり、優先順位をつけることによって有効なステップが推奨されるべきであると説明した。また第二段階として、10-20 年の展望に立って、ワクチン開発の長期的な優先事項の検討に着手すべきである。

\* WHO のインフルエンザ A (H5N1) 型ワクチン備蓄の使用可能性と H5N1 ワクチン:

2007 年 5 月、世界保健総会は、WHO が A (H5N1) 型ワクチンの備蓄を展開するよう要求した。これはいくつかの製薬会社による交渉と契約の下で成り立ち、近い将来、正式な認可となることが予想される。

WHO による H5N1 型ワクチンの備蓄によって、H5N1 型によるパンデミックの影響を軽減することになる。しかし、H5N1 型のパンデミックが起こった場合、最初から、WHO の備蓄は、大部分の国のワクチン需要を満たすには、まだ十分な数ではないことは明らかである。したがって、各国はパンデミック準備計画の最新情報を提供し続けるべきであり、H5N1 ワクチンがその計画で国の最優先事項と考えられる場合、他のワクチン入手方法も模索するべきである。WHO が製薬会社とともに安価なワクチン生産能力と供給を増加させるための活動を行うことが緊急に必要とされる。

SAGE は以下の勧告を作成した。

1. WHO は緊急に H5N1 型ワクチンの備蓄を展開し、注射器や針など必要不可欠な補助供給品を入手すると同様に、連携した調達、管理、統制、調整および分配手順を開発するべきであり、その際 WHO は備蓄の物流面と長期の持続性に焦点を当てるべきである。
2. 国のパンデミック対策計画の多くは、H5N1 ワクチンが利用可能になる前に開発され、各国が備蓄から H5N1 型ワクチンを入手し、効果的に配置できるよう常に最新情報が更新されなければならない。
3. 備蓄されたワクチンの 2 つの使用法を見出すべきである。
  - ・ 第 1 に、H5N1 型ウイルスのヒトからヒトへの伝播の持続が確認され、WHO と感染国がインフルエンザパンデミックの開始可能性があると考えた場合、最高 5000 万のワクチン投与または最高 2500 万人の予防接種を可能にし、H5N1 型ウイルス感染の集団発生を早期発見し、封じ込めるための他の介入を実行し続けるべきである。このワクチンの封じ込め手順はオンライン上で入手可能である。パ

ンデミックはどこでも始まる可能性があるので、どの国でも備蓄されたワクチンを使用する資格がある。

- ・ 第2に、SAGEはWHOに対して1億ものH5N1ワクチンの備蓄を働きかけるよう薦め、もしH5N1型ウイルスのヒトからヒトへの伝播が持続すれば、H5N1型ウイルスを封じ込めるために使われなかった備蓄の中からワクチンや他のワクチンを、低収入や一般的な収入の国に平等に分配するべきであると報告した。各々の国に提供されるワクチンの量は、国の人口とサイズとに比例していなければならない。これは国際保健規則（2005）に従って、WHOが実施しなければならない。

SAGEはH5N1型ワクチンの他の可能な使用法を考えたが、現在の知識の限界を認め、更なる推奨をしなかった。しかし後日、非世界的流行期のH5N1型ワクチンの活用などを説明するということである。また、H5N1型ワクチンと他の候補に挙げられているワクチン、そしてH5N1型ワクチンの本来の活用法以外に可能性のある活用法の潜在的危険性と利益を定めるために、更なる研究を継続することを推奨する。最後に、SAGEはこれらの推奨と長期的な資源的意味に気づき、WHOのH5N1型ワクチンの備蓄を維持するためにWHOを支援する必要がある。

\* 肺炎球菌の多糖体ワクチン：

肺炎球菌の多糖体ワクチンによる経過報告が示され、SAGEの未発表のデータに関して議論中であり、将来的に、2008年4月までに論文を完成させることになっている。

\* 狂犬病ワクチン

SAGEは狂犬病ワクチンに関する情報を更新した。狂犬病ワクチン（農村地帯での使用を含む）の皮内投与をしたスリランカでの実験では、現行のヒトのための神経組織ワクチンの生産と使用は今すぐにも中止し、最新の細胞培養ワクチンによる代わりとなるもので使用すべきであるとSAGEは推奨した。

細胞培養ワクチンの皮内投与の実現可能性、安全性、免疫原性の研究とコスト削減面に注意を払うべきである。

2004年に狂犬病に関する専門家の協議と一致し、後に細胞基質と胚を有する卵で生み出されるヒトのために、不活化狂犬病ワクチンの研究を推奨するべきであるということが採択された。

\* 予防接種の安全性：研究室間の相互報告

2005年11月の会議で、SAGEは予防接種の安全性の持続的な管理を保証すると断言し、2007年11月のセッションで、最近の活動、進歩と予防接種関連の廃棄物管理と注射安全性への制約の最新の情報を提供した。そして、以下のことを示した。

(i) 各WHO地域事務所からの進行状況と変化の簡単な報告。

(ii) SIGN Alliance (the Safe Injection Global Network)事務局による保健学的なケアの配給調整の中での注射器の安全性と統一した感染コントロール戦略の最新版。

(iii) WHOの公衆衛生と環境省からの健康管理と廃棄物管理に関する最新版。

SAGEは、資金が注射器の安全性と廃棄物管理のために不足する方向へ進むことを心配している。使用済みの注射器の自動的な無能力化による前進があったが、更なる進歩が必要である。

GAVI同盟からの継続的な支援にもかかわらず、持続可能な長期的な資金提供先が明らかになっていない。

国が注射器の安全性と保健学的管理と廃棄物管理のために必要とされる資金を確保する1つの方法は、GAVI同盟と世界エイズ・結核・マラリア対策基金といった「強力な保健制度」のサポートを利用することである。

SAGEは、強力な保健制度下で資金供給されることを促し、そして注射器の安全性と廃棄物管理を支援した。多くの国が2000年-2005年までに達成されたが、2006-2007年の間に管理的そして財政的な制約のため減速した。これは、注射器の安全性と廃棄物管理の統一するなかで、予防接種の安全性に注意する必要性があったためである。

廃棄処分への簡単で技術的な解決策の開発を促し、そして、そのような働きを支援する提供者を奨励していく。

(寺西麻衣、伊藤浩充、小松慎太郎、西山馨、宇賀昭二)