

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 (2008 年 11 月)、結論と提言>

予防接種に関するSAGEの会議は2008年11月4-6日にスイスのジュネーブで開催され、ワクチンの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、最近の SAGE の提案と世界の進行状況を報告した。この提案、ワクチン予防接種世界同盟理事会 (GAVI Board) による肺炎球菌関連の出資の承認、国連機関による 7 価肺炎球菌結合ワクチン (PCV7) 購入の容認を受けて、肺炎球菌ワクチン導入への関心が強く続いた 33 の国が PCV7 の 2008 年またはそれ以降の導入に興味を示したが、ワクチンの入手や物流の問題により導入が遅れている。グラクソスミスクラインの PCV10 とワイスの PCV13 が 2010 年の販売目標に向けて承認される予定である。

新しい予防接種プログラムを実行する契機が訪れようとしている。2015 年のミレニアム開発目標 (MDGs) の接近、近年の経済危機を考えるとその契機は重要である。

2008 年 9 月、各国の厚生大臣は、アフリカにおける髄膜炎菌性髄膜炎の血清型 A の流行停止に関して報告し、Yaounde 宣言を採択した。GAVI 理事会 は出資の価値があるとして髄膜炎への投資を承認した。血清型 A に対する一価の結合ワクチンが事前承認審査の申請中であり、ブルキナファソとマリ-ニジェールで行われる初めての活動が準備段階にある。

2008 年 5 月、第 61 回世界保健総会は地球規模での予防接種実施に関する展望開と戦略 (Global Immunization Vision and Strategy, GIVS) の目標達成について再検討し、加盟国が定期的なワクチン接種の向上、ワクチン予防可能な疾患と予防接種後の有害事象の両方について監視の強化を続けつつ、新しいワクチンを取り入れるよう促した。

国レベルでの科学的根拠に基づく政策決定証明プロセスの一環としての WHO の優先事項の一つは、新しいワクチンの高価格化を考慮して国立予防接種技術諮問委員会 (national immunization technical advisory committees, NITAGs) を設立・強化することであり、予防接種の複雑化と新ワクチンの高価格化によりその必要性が増している。* 地域的報告：

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：

報告は、アメリカ地域の予防接種の展望と戦略に関する以下の達成目標に対する進展に焦点が当てられた； (i) 以前の達成事項、特にポリオの撲滅を持続する、(ii) 未達成の麻疹・風疹の根絶、インフルエンザや黄熱ワクチンの接種率の改善と小児予防接種から家族単位の予防接種への切り替えを行う、(iii) 特にロタウイルス、肺炎球菌、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンなどの、新しいワクチンの導入を含む新しい問題に取り組む。

アメリカ地域は、発疹性疾患に関して症例に基づいた質の高い監視を行い、麻疹と風疹発症のかなりの減少を証明した。

MDGs と GIVS の目標に沿って、新しいワクチンの導入に多大な進展がなされた。さらに、新しいワクチンの導入に関して根拠に基づいた決定をサポートし、その効果を監視するような監視システムやツールを構築した。

SAGE は、地域における発展を認め、包括的な子宮頸癌のコントロールプログラムの一環に HPV ワクチン接種を入れる提案に関して言及した。また、アメリカ地域における疫学的相違を考慮して、インフルエンザの監視強化の必要性を示し、さらに、百日咳制圧活動に関して情報を求めた。

・ヨーロッパ地域：

5 つの主要な問題に焦点を当てた報告がなされた； (i) ワクチン投与後有害事象 (AEFI) と反予防接種活動、(ii) 新しいワクチンの導入とあまり浸透していないワクチンの使用促進、(iii) ポリオ根絶状態の持続と麻疹、風疹の撲滅、(iv) 予防接種に関する保健衛生部門改良の効果、(v) 最近行われた予防接種に関する欧州技術諮問専門家グループ (European Technical Advisory Group on immunization, ETAGE) の会議。

最近の麻疹と風疹の撲滅運動におけるワクチンの安全性と AEFI に関する誤報は、悪影響を与えた。この問題に対処するために、以下の対処がなされている； ・小児医、感染性疾患や公衆衛生の専門家、学士院会員による情宣活動、 ・マスコミ関係者における公衆衛生に対する認識の浸透やワクチン接種の成功談の積極的な情報発信、 ・メディカル、パラメディカルのカリキュラムにおける予防接種に関する情報提供の強化、 ・国家諮問委員会の強化、 ・これらの問題に関する総合的な情報提供計画の作成。 インフルエンザ B 型 (Hib) ワクチンは 2009 年までに地域のほとんどの国で導入されるだろう。

経口ポリオワクチン（OPV）の接種率は一般的に高く（95%以上）、急性弛緩性麻痺の発生率は減少している。現在、麻疹と風疹の掃滅目標の達成が政治的意思と公的支援の不足のために脅威にさらされており、麻疹発生数の増加がヨーロッパ地域、特に西欧において起こっている。地域事務所は政治的意思を高めて、ポリオ根絶、麻疹および風疹の掃滅を緊急に支持する必要性を認識した。

ETAGE の会議が 2008 年 10 月に開催され、麻疹と風疹の掃滅の進展、ポリオ根絶の維持、ワクチン導入の加速、ワクチン予防可能な疾患の監視、予防接種に関する国家諮問委員会の設立と強化に関して議論した。

・西太平洋地域：

西太平洋地域事務所の報告は、日本脳炎（JE）の制圧に焦点を当てていた。この地域の 11 カ国が日本脳炎の危険性を抱えている。JE ワクチンが未導入であれば、JE の発生率のピークは 10 万人に 5-21 人と予測される。西太平洋地域において、1 年に約 2-4 万人が感染し、3-6 千人が死亡し、1-2 万人が長期にわたって身体障害を受けている。

これまで先進国において証明されてきたように、ワクチン接種は疾患コントロールの主要戦略である。中国において、JE ワクチンは流行の経験のない 3 つの省を除くすべての省で予防接種対象とされており、発生率を急速に減少させた。マレーシアやベトナムでもワクチン接種はされているが、さらなる規模拡大が必要である。カンボジアでは、ワクチンが未導入であるがすでに病気の蔓延が起こっており、ブルネイ、ラオス人民民主共和国、パプアニューギニア、フィリピンに関しては、まだ疾患の程度は明らかになっていない。SAGE は、JE ワクチンは汎用されていないワクチンであると認識し、JE を致死率の高さ、高率で神経精神的後遺症が起こる重症疾患であるとして JE の予防接種を支援した。

* GAVI 同盟による報告：

GAVI 同盟政策理事長は、近年の GAVI 同盟理事会会議において重要な構造上の変化があったと報告した。統治と委員会構造の簡素化のために、GAVI 同盟理事会と GAVI 財政理事会が合併して新しい GAVI 同盟理事会を発足した。新しい GAVI 同盟は独立した基盤としてスイスに拠点をかまえている。新しくたてられた政策やプログラム委員会は GAVI の重要な政策決定の場となるだろう。

特別研究、戦略的ワクチン提供と支援運動に焦点を当てた PATH 主導の合併企業との連携において、ワクチン導入加速プロジェクト（AVI）は 2009 年に開始されるだろう。

* 他の予防接種関連諮問委員会による報告：

SAGE は、ワクチン安全性に関する世界諮問委員会（Global Advisory Committee on Vaccine Safety、GACVS）、生物学的検定法に関する専門委員会（Expert Committee on Biological Standardization、ECBS）、ワクチン開発戦略委員会（Initiative for Vaccine Research、IVAC）、技術的・論理的戦略委員会（Technologies and Logistics Advisory Committee、TLAC）による報告を受けた。

ECBS は、A/Vietnam/2004 H5N1 型ウイルス抗体の証明基準と一部関連した、黄熱ワクチンの有効性に関する調査を行っていた。

TLAC の議長は、現場作業、物流、低温輸送方式および技術革新に関連する問題に関して、免疫強化と新しいワクチン導入を容易にするために、委員会が WHO に提言するだろうと示した。2008 年 9 月の最初の会議において、TLAC は特定のワクチン搬送に低温流通でない方法を用いる可能性に関して議論した。スペース効率の悪い、1 回の投与量単位の包装がされた新しいワクチンは、保存のため低温流通することが必要である。低温輸送が不可能な遠い地域に暮らす人々は、ワクチンの供給を受けられず、不適切な低温輸送により不慮の凍結が起こり、ワクチンが劣化する。TLAC 会議において、WHO は低温輸送の範囲外でのワクチン使用を可能にする方法の調査を提案し、TLAC のサブグループがこの実験を監視するために結成された。

開封後の使用期限の特定に関する複数回使用バイアル政策（multi-dose vial policy、MDVP）の改訂に関しての議論もなされた。新しいまた将来のワクチンはこれまでの製剤と異なっているため、2000 年になされた最新の MDVP 改訂は廃止されつつある。したがって MDVP は近年、安全で強力なワクチンの早期処分、低品質のワクチンの長期使用の危機に直面している。TLAC は WHO に MDVP により新たに起こされた複合問題の完全な再調査を求めた。

* H5N1 型インフルエンザワクチン：

SAGE の H5N1 型インフルエンザワクチンに関する作業委員会は初回会議の結果を報告し、SAGE に H5N1 型インフルエンザワクチンの世界的流行時の一般的使用法について説明し、以下の 4 つの質問項目を示した。1：どんな兆候があるか、以下の人々は、H5N1 ウイルス回避のため、世界的流行期（phase3）時にヒト H5N1 型ワクチン提供を許可するのに十分な人々か？

a、 H5N1 型トリインフルエンザウイルスの感染の危険が高いグループ、

i : 病原性ウイルスに高度にさらされるような研究所で働く人、
 ii : 感染した家禽を取り扱う、またそこからの感染の恐れがある人、
 iii : 感染の調査を行っている人、また発症の開始そして／またはヒトからヒトへの感染が確認された集団；

b、加盟国によって感染の恐れが少しあるとされ「重要人物」とされた人、

c、感染の危険性がない、もしくは低い一般社会。

2 : どんな兆候があるか、以下の人々は、H5N1 型ウイルスの流行にそなえて、世界的流行期 (phase3) 時にヒト H5N1 型ワクチン提供を許可するのに十分な人々か？

a、加盟国により「重要人物」とされた人、

b、規模の大きな一般集団、

上記 1 と 2 に 1 つ以上当てはまった場合の質問項目：

3 : WHO や他の機関が蓄えている H5N1 ワクチンに関して、世界的流行 (phase3) を終えるために SAGE は何をすべきか？

4 : WHO の H5N1 型インフルエンザワクチン貯蓄の増加を推薦すべきか？

H5N1 作業委員会は、2009 年春に行われる次の会議において、SAGE が新たな兆候に関して熟考することを求めている。SAGE は、検討事項が国際的また地域的意見を反映したものとなるような協議を推進している。

* ヒトパピローマウイルスワクチン：

2007 年 4 月、SAGE は予防用 HPV ワクチンの導入は世界的に大きな利益をもたらしたと判断した。SAGE は、HPV ワクチン戦略諮問委員会の WHO の HPV ワクチン声明書を支持し、安全、効力、および輸送に関する未処理の問題の再検討を求めた。2007 年 11 月、SAGE はこの委員会の 2007 年 9 月会議の報告書と、6 月の GACVS 会議の決議提示を受けた。

SAGE は、HPV 関連疾患の世界的な負担、予防用 HPV ワクチンの効力・免疫原性と安全性、HPV ワクチンを導入する方針と早期接種、および HPV ワクチンの保健的利益また費用効果に関して、2008 年 9 月までに行われた再調査の提出を受けた。

SAGE は、性感染性 HPV のいくつかのタイプが子宮頸癌、他の肛門性器、頭部、頸部癌、および肛門性器疣贅(コンジローマ)を引き起こすと認めた。毎年、子宮頸癌はおよそ 500,000 件の発症があり、260,000 人以上の女性がこの疾病で死亡する。ほとんどのケースが子宮頸部検診を受けられない、また疾病の早期発見と処置を受けられない、発展途上国の女性である。16 型と 18 型の HPV では約 70% が子宮頸部癌を発症し、他の肛門性器癌およびいくつかの頭頸部癌を高い確率で引き起こす。6 型と 11 型 HPV は、出血、痛み、尿生殖器閉塞を起こし、肛門性器疣贅を 90% の確率で引き起こす可能性があり、治療にもかかわらずしばしば再発する。

2 つの予防的 HPV ワクチンがいくつかの高所得国、少数の中所得国において導入されている。二価のワクチンである Cervarix は、16 型・18 型 HPV の非感染性タンパク抗原を含み、前癌状態である子宮頸部病変やこれらの型によって起こる子宮頸部がんを防げるよう設計されている。Gardasil は、四価のワクチンであり、6、11、16、18 型の HPV の非感染性タンパク抗原を含む。これは、これら 4 つのタイプにより引き起こされる尿生殖器病変、肛門癌、肛門性器疣贅を防げるよう設計されている。

各大陸で実施された臨床試験は、どちらのワクチンも、HPV 未感染の女性において、ワクチンに関連する型の HPV によって引き起こされる前癌性子宮頸部病変の回避に少なくとも 90% 有効であることを示している。両ワクチンの臨床試験や予防用ワクチンの市販後調査では安全性の問題は発生していない。

SAGE は子宮頸部癌や他の HPV 関連疾患の重要性を認識し、子宮頸部癌、他の HPV 関連疾患の回避は公衆衛生上優先事項とされていること、ワクチン導入がプログラムの実現可能であること、継続した資金の確保が確実であること、国もしくは地域でのワクチン接種の強化の資金的効果を熟考することを条件に、HPV のワクチン接種を国家予防接種プログラムに取り入れるべきだと勧告した。臨床試験により、どちらのワクチンも少なくとも 5 年は免疫効果が持続することが示された。追加免疫の必要性は言及されていない。

HPV ワクチン接種プログラムの導入後は、年齢や地域による接種率の差を調査し、個人の記録は長期に渡って保持されるべきである。他の新しいワクチンの導入と同様に、ワクチンの安全性を監視するための手配がされるべきである。SAGE は、以前の総括書を基に、以前言及された決定事項に関する HPV ワクチン方針書の迅速な作成を WHO に求めた。

* 麻疹ワクチン：

SAGE は、麻疹による死亡率の減少という 2010 年までの目標達成度に関して言及し、世界的な麻疹撲滅の実現の可能性に関する調査スケジュールを修正した。事務所は、世界的撲滅の定義、撲滅後もワクチン接種導入を続けるための定義の必要性、仕事のプログラム実施についてタイムラインを明確にするための中間報告書を作成するよう執行理事会に求めた。

SAGE は、2008 年 9 月に行われた麻疹作業委員会による会議の報告書を提示した。免疫原性試験、ワクチン有効性の実地調査、厳密なモデリング、国の経験に基づき、子供に対して 2 度のワクチン接種を行うことを国際基準にすべきであることが証明された。2 度に渡る子供に対する麻疹ワクチン投与には莫大な資金が必要となる。麻疹の流行を防ぐためには、すべての地域において人口の 93-95%以上が均一にワクチン接種を受けることが必要であり、近年、2 度の麻疹ワクチン接種プログラムを導入していない国は 61 カ国に及ぶ。SAGE は麻疹作業委員会に、ワクチン未導入の国がいつ導入すべきか検討し、2009 年 4 月の会議にてその返答を提示することを求めた。

*** ロタウイルスワクチン :**

2005 年 11 月、SAGE は Rotarix (グラクソスミスクライン) と RotaTeq (メルク社) の 2 つの経口弱毒化ロタウイルスワクチンの臨床試験データの再検討を行った。ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アメリカで行われた試験において、どちらのワクチンもロタウイルス疾患に対してすばらしい予防性効果を発揮した (85%以上)。GACVS による再検討の継続により、ワクチン接種後の腸重積症への転帰はみられず、ワクチンの安全性が示された。SAGE は、ロタウイルス感染が国の健康問題に影響を与えると考えられる、また経済的にワクチン導入を受け入れられるような国や地域において、国のワクチン接種プログラムにロタウイルスワクチンを入れるべきであると勧告した。どちらの企業も、乳児死亡率が高く、衛生環境が悪い、妊婦の HIV 患者数の多い国を含めたアジアとアフリカの発展途上国において臨床試験を実施することで対応した。

SAGE は経口ポリオワクチン (OPV) との同時投与時にも効果を阻害しないという研究に関して言及した。マラウイと南アフリカにおける予備試験において、Rotarix によりロタウイルス性胃腸炎の発症が顕著に減少することが分かった。

これらのワクチンの価格はワクチン導入と継続性に影響する。これらのワクチンが低所得、中所得国にも導入されるために、GAVI、製造業者、他の国際的協力者の努力が必要である。

*** ポリオ根絶 :**

アフガニスタン、インド、ナイジェリア、パキスタンでは、2 年以上に渡る北ナイジェリアにおけるワクチン由来の 2 型ポリオウイルス (cVDPV) の蔓延とともに、野生種の 1 型、3 型ポリオウイルスの流行が続いている。ポリオウイルスの存在しなかった地域への、少なくとも 1 度の輸入により 4 カ国において 12 ヶ月以上流行が持続している。しかし SAGE は、インドの Uttar Pradesh 州において生来の 1 型ポリオウイルスの中断が起こったことで、ポリオ根絶の可能性が再確認されたと強調した。

インドにおける一価の OPV (mOPV) の使用と高頻度のキャンペーン実施の組み合わせにより、OPV の効果不足を克服したと言及しながらも、SAGE は不測の事態に備えたポリオ根絶諮問委員会 (ACPE) の以下の提案を支持した ;

(i) 西 Uttar Pradesh 州の最もリスクの高い地域において、6 ヶ月間隔で行われる 2 度の mOPV のキャンペーンと連動して不活化ポリオワクチンの使用促進。

(ii) 二価の 1、3 型 OPV の有効性の評価と高力価 mOPV1 の更なる評価のための試験の早急な完了。

SAGE はナイジェリアの北方地域、特に Kano においてポリオ撲滅運動がうまく機能していないことに強い懸念を抱いている。過去 6 ヶ月だけで、5 カ国においてナイジェリア由来のポリオが新たに流行していることに言及し、SAGE は、早急にポリオ撲滅運動の質をあげるための活動によって進行中の計画と公約を至急支持する必要性を何度も繰り返した。

作業委員会は低所得、中所得国において撲滅後の段階で予防接種に関して 4 つの選択肢を提示した ; 早期幼児期間に免疫をつける (6 ヶ月齢までの 3-4 回の接種)、1 歳までに免疫をつける (4-6 ヶ月毎に 2 回)、1 歳で初めて接種する (1 回)、予防接種を行わない。

SAGE は、ポリオ根絶後のリスクの数学的モデルが、「予防接種とワクチンに関連する量的調査諮問委員会 (QUIVER)」により評価されるよう推奨している。

*** B 型肝炎ワクチン導入 :**

SAGE は、B 型肝炎作業委員会の業務に関して更新された。出生後のワクチン接種による周産期の B 型肝炎感染防御の科学的根拠が提示された。作業委員会は、周産期に伝達される約 21%の B 型肝炎感染を減少させるために、出生後 24 時間以内に投与する「出生時投与」の普及を推奨した。また長期予防に

関して、作業委員会は接種スケジュールの多様化により、20年に渡ってB型肝炎感染を防げることが証明されたと言及した。

B型肝炎の5歳以下の患者数を2012年までに2%以下に引き下げるという目標が、西太平洋地域においてSAGEに提示された。この目標が達成されることは、B型肝炎感染の地方的大流行がある、WHOの他の国や地域におけるB型肝炎排除の指針となりうる。SAGEは、すべての地域や関連のある国におけるB型肝炎制御の達成を強く勧告した。これらの目標の達成は3度に渡るB型肝炎ワクチンの接種率と出生児接種率にかかっている。

(真志田彩、渡邊香織、川又敏男)