

今週の話題：

<予防接種に関する専門家で作られた戦略諮問グループ（SAGE）の会議（2010年4月）、結論と提言>

予防接種に関するSAGEの会議は2010年4月13-15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点について世界保健機構（WHO）に報告した。

\* 予防接種・ワクチン・生物学的製剤部門（IVB）からの報告：

SAGEの2010年から2015年における製剤部門の戦略計画ではミレニアム開発目標4（Millennium Development Goal 4）の中の予防接種システム強化、小児の予防および治療の統合的な供給、品質の保証されたワクチンの提供を優先的にあげている。その中でもSAGEが特に重要視している戦略計画はポリオ根絶である。

地球規模での予防接種実施に関する展望と戦略（GIVS）の実現は途中段階であり、次の10年間における優先順位をつけることが適切である。特に重要なことは（i）公衆衛生における展望を変え、地域におけるワクチン開発を含めた定期的な投資がなければ、時代遅れになる（ii）ポリオ根絶や麻疹、母子破傷風の掃滅といった進行中の活動を加速させることである。WHOは次の10年間におけるワクチンについての新たな戦略を展開するために同盟を結ぶであろう。

2010年1月のWHO執行理事会の話題は、麻疹根絶を含んでいた（2015年の中間目標は達成可能）。

ミレニアム開発目標4への進展を早めるために、肺炎の予防と治療、制圧についての決議草案が2010年5月に行われる世界保健総会の話題となっている。一方、バングラディッシュは2010年5月にアジアとアフリカで行われる執行理事会においてコレラ防止と制圧についての話題を含むよう要求した。現在、コレラワクチンは認定優先リストの前段階にあり、国際ワクチン研究所によって開発されている。東南アジア地域では、腸チフスが風土病であり、また、西太平洋、東地中海、ヨーロッパ地域のいくつかの国においても腸チフスの流行がみられる。腸チフスワクチンも認定優先リストの前段階にある。

世界規模の研究所ネットワークはロタウイルスや侵襲性バクテリア疾患に対して設立された。疫学的な監視を統合する5カ年プロジェクトがカメルーンやコンゴ民主共和国で行われてきた。これらのことからSAGEは疾患の全体像を把握し、疾病負担を書面に記載し、予防接種の影響をモニターする必要性を示唆した。

ワクチン予防接種世界同盟（GAVI）からの財政援助によって、ワクチンのより良い進歩、および安全な接種、廃棄処理が達成されてきている。予防接種の実施には、接種練習、アドバイス、情報、教育、およびコミュニケーションが必須である。そしてそのような活動には、GAVIからの援助が適切でない国を含むすべてのレベルで援助と資金が必要である。

ワクチン接種アドバイザーグループ推進への関心が高まり、WHOとそのパートナーは、進歩を促進するために加盟国へのサポートを増大させた。これらの技術アドバイザーに関する決議に続いて、2009年にアメリカ、東地中海、ヨーロッパ、および東南アジア地域でワークショップが開催された。SAGEはこれらの活動を歓迎し、ワクチン接種アドバイザーグループと当局との間に適切な関係を構築することを推奨している。

\* GAVIからの報告：

2009年11月にGAVIの取締役会議において、新たな資金制度について議論し、肺炎球菌のワクチンの供給及び2010年の優先事項決定のために事前買取制度（AMC）が議決されWHOに報告された。GAVIからワクチンが提供されるのは総国民所得が1500USドル未満の国であり、その適格国は世界銀行データにより調査され毎年変更されるよう改定された。制度の改定により適格国は72から58カ国にまで減少される予定である。

2010年3月に最初のAMCとして、グラクソ・スミスクラインとファイザーの2社が抗肺炎球菌ワクチンを、グラクソ・スミスクラインは2012年1月から10年間で3000万個、ファイザーは2013年1月からの10年間で3000万個供給するという契約にサインした。

GAVIは2010年4月に、標的製品プロファイルの適合について、そしてワクチン入手開始について話し合った。また、2011-2015年におけるGAVIの戦略、接種を必要とされるワクチンの順位、供給を必要としている国の順位、供給元について話し合われた。

\* 地域報告：

・ アフリカ地域：

アフリカ地域の報告では、（i）予防接種を受けていない小児の数を減らすこと（ii）麻疹での死亡率を減らすこと（iii）ポリオの伝染を阻止することの取り決めに焦点が当てられた。アフリカでは地域によって、格差や解決すべき問題が多く存在し、優先順位を決めることも必要である。そして、予防接種率の増加があったのも関わらず、約500万人の小児は2008年にDTP3を受けておらず、この内75%が10カ国に限局している。同様に、ほぼ750万人の小児は麻疹含有ワクチンの初回接種を受けていなかった。また、2000年に比べ2008年には麻疹による死亡を92%に縮小することに成功したにも

関わらず、2009年から2010年にかけてブルキナファソとアフリカ南部で麻疹の大流行が起きた。これについて、WHOとUNICEFが麻疹含有ワクチンの接種率を低く見積もったことが寄与していたのではと考えられる。以前ポリオフリーであった西アフリカのいくつかの国でも、ポリオウイルスの再流行が起きている。これらの要因として、定期的ワクチンの接種率の低さに対して補足的予防接種活動が不十分であること、必要な活動に対する入手可能な資金のずれ、国が所有する財源と責任の乏しさ、などが挙げられる。そこで、地域に定期的な防接種活動を向上させるために（i）予防接種を受けていない小児が多い国を優先する（ii）2008年に改定されたすべての地区で実施（RED）計画を実行する（iii）モニタリングプログラムの改定（iv）新ワクチンを導入する機会を設ける（v）ワクチンを接種する能力を強化する（vi）資金格差を軽減することを挙げた。そして、ポリオ根絶と病気のコントロール、研究のために5グループが設立された。

・東地中海地域：

報告は（i）定期的な予防接種の向上と、紛争中の国々へのワクチンの流通（ii）予防接種週間を設けることに焦点が当てられた。2009年には予防接種達成率の増加がみられたが、紛争の起きている（アフガニスタン、イラク、パキスタン、ソマリア、南のスーダン、およびイエメン）地域では安全性と財政の理由から、流通が途絶え、予防接種達成率が低い。そこで、REDは“Child Health Day”を設け予防接種の進展に貢献できるよう試みた。また、この期間中に予防接種以外にも健康に関する介入が合わせて行われた。そして、同様の試みをソマリア（流通は国際的な非政府組織によって提供されている）のような国で成功させるには、パートナーと各パートナーの役割分担と責任をはっきりさせることが重要であると報告された。

新しくより高価なワクチンを使用する時、選択することが困難な国には、適格で具体的な技術的アドバイスを行うグループが必要であると報告された。そして、2008年から地域事務所が4カ国に対してそのようなグループを設立し、また13カ国の既存のグループの能力向上に向けた援助を実施した。

地域事務所は、ヨーロッパとアメリカ地域と同時に予防接種週間を2010年4月24日からスタートすることを決定した。また、SAGEは地域事務所の懸念に注意を向けている。GAVIからの新しいワクチン導入に対する適格基準の改定による影響によってワクチンの供給によって多大な利益を受けるであろう紛争国が除外される可能性がある。

・東南アジア地域：

報告は、ワクチン投与後有害事象（AEFI）の原因に焦点が当てられ、新しいメーカーによって製造された新ワクチン利用拡大の安全性が懸念された。また、いくつかの国で麻疹、風疹、五価、およびHPVワクチンによる死亡報告、それに伴うワクチンの使用停止などが報告され、予防接種に対するイメージに悪影響を及ぼした。

このような出来事に対して、国は市販後調査とAEFIの原因追及の強化を行う能力の向上が必要であるとし、ガイドライン、AEFI委員会の設置、またAEFI国家委員による研究と原因解明の強化を要求した。また、SAGEは国家制御当局とAEFI委員会の役割の強化の必要性を示し、更にワクチンの安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）とこれらの問題についての議論を促進し、このような問題を解決する義務があると述べた。

\*GACVSからの報告：

SAGEはPCV1が動物やヒトの体内で病気を引き起こすということが周知ではなく、またPCV1 DNAは食品やRotarixを受けていない健康な小児の便から検出されることがしばしばあるという報告に注目した。Rotarixワクチンの安全性については多くの臨床試験により証明されており（参加者50,000人以上）、また行政の管理下にて6000万回以上のワクチン接種が実施されている。そしてGACVSは、Rotarixワクチンの効果は、ワクチン使用による周知のリスクに対しはるかに勝るという結論を示し、ロタウイルス胃腸炎は世界中の小児に重度の下痢を引き起こす最も一般的な原因であることから、WHOはロタウイルスの予防接種を推奨した。しかし、いくつかのワクチン使用によるリスクがあるにも関わらず、感染により死を余儀なくされる5歳未満の小児の数が増加しているような国では、予防接種プログラムを利用してRotarixの使用を推奨し続けている。そして、SAGEは利用可能な情報の提供をGACVSに要求した。

\*ワクチン事前認定の改訂：

ワクチン事前認定はWHOによって保証され、現在124カ国はワクチン調達のために国連調達システムを利用し、そのうち90カ国はUNICEFの供給部門を、34カ国は全米保健機構を利用している。SAGEはワクチンのプログラミングに基づいた適合性を評価するための枠組みをサポートし、新しいワクチンの導入には肯定的及び否定的な影響の可能性を裏付ける10の要因が影響するというを示唆し、使用可能な根拠を追加提供するよう要求した。また、SAGEはWHOに予防接種のためのガイドラインを作成するよう勧め、メーカーと拡大予防接種計画マネージャーの活動をサポートし、新しいワクチンの導入効果の裏付けをとるよう要求した。そのガイドラインには肯定的な可能性が強く示され、否定的な可能性は少なく、予防接種制度と健康システムについて掲示されていた。

\* 百日咳ワクチン：

百日咳ワクチンワーキンググループは、予防接種の安全性を証明するための根拠及び主要な系統ワクチンが与える影響について SAGE に報告し、2009 年 10 月の会議で百日咳サーベイランス及び予防接種管理についての計画を話し合った。

予防接種を行うことにより百日咳発生の縮小に成功している国では、一回目の接種から 6 カ月以上あけて、主要なシーズンにはワクチン接種回数を 2-3 回にするべきであると述べた。

長年、百日咳ワクチンのプログラムを習熟しているいくつかの国では、思春期から成人になる間において百日咳の流行が増加する傾向を示していると報告した。またこの時期には、幼年期に実施された予防接種の抗体値が下がり、症候の傾向も変化することから、免疫力の値を推計することができる。そして、産業国における健康保護のための百日咳トランスミッションは高価であるため、かなりの収入が要求されるため、予防接種を義務付けられない限り高い予防接種達成率を得ることは困難であると報告した。

SAGE は百日咳サーベイランスおよび管理を改善する必要があると述べ、これを最優先にするように地域に勧告した。また、SAGE は一つの細胞にのみ効果があるワクチンと、すべての細胞に効果があるワクチンの相対的なメリット、特性の相互性、安全性、強固な免疫の獲得が可能か否かについて再調査を行なった。その結果、どちらのワクチンもかなり安全性が高いと記録され、一つの細胞にのみ効果のあるワクチンはすべての細胞に効果のあるワクチンよりもかなり高価であり、多くの国々では資金が不足しているため、すべての細胞に効果があるワクチンから一つの細胞にのみ効果のあるワクチンへの変更が困難であると述べた。ワクチンを組み合わせることにより百日咳やその他の抗原を妨げる可能性が示唆されるが、臨床的意義は最小限に抑えられると考えられている。

\* HIV ワクチントライアル：

タイで RV144HIV ワクチンの治験が行われ、主要な研究者がその研究結果について SAGE に報告した。これは最初の治験であり、タイ政府の公衆衛生、米国軍隊 HIV 研究所、アレルギーと伝染病のための米国国立研究所によって後援された。治験の目的は、(i) 抗 HIV ワクチンの効果を検証する (ii) 接種後のウイルスの量と CD4+T 細胞の数から予防接種の効果を検証することにある。この治験により、安全なワクチンの処方確立し、リスクの有無及び程度を評価した。125 人の HIV 感染者の内、51 人にはワクチンを、74 人には偽薬を与えそれぞれの経過を記録した。その結果、肯定的なワクチンの効果が表れたのは 31.2% であった。また、HIV ワクチンによる CD4+ の数に変化は見受けられなかった。この治験により、今後解決すべき問題点として (i) ワクチンの効果をより向上させ、HIV 感染のリスクを減少させることのできる最小限のワクチン投与量を把握すること (ii) 最適なワクチン接種時期を特定すること (iii) 免疫反応の特性から、反応の組み合わせを同定することを挙げた。治験チームは今後の課題として、サハラ砂漠以南のアフリカやアジアなど個々の特性に合わせた、ワクチンによる予防効果の持続力を増すための最良の方法を検証することとした。SAGE はタイ政府に対して、今後も安全で効果的な HIV ワクチンの開発を続けるよう要求した。

\* インフルエンザワクチン：

SAGE は、A 型インフルエンザ (H5N1) とパンデミックインフルエンザ A (H1N1) の 2009 年の疫学について更新した。パンデミックインフルエンザは現在も主に西アフリカで流行している。また中国と韓国では B 型インフルエンザが大流行している。SAGE は 2009 年に全国的に大流行したパンデミックインフルエンザに対するワクチンの安全性、免疫原性、および有効性についての最新のデータについて報告した。支給された 5 億 7000 万以上のワクチンのうち実際に摂取されたのは 3 億 5000 万個であった。そして、WHO が 2010 年 1 月に行ったパンデミックワクチン生産容量についての調査により、2010 年 6 月までに 13 億 7000 万生産する予定のワクチンは、2009 年 5 月の段階で世界的生産量が予定生産量の 28% にしか満たないということが分かった。この要因には、ワクチン需要の低下、製造者の生産能力が低いこと、そしてパンデミックワクチン生産から季節性ワクチン生産に切り替えられたことが含まれる。2010 年 3 月に 94 カ国がワクチンの供給を要求し、76 カ国は WHO と契約を結んだ。そして WHO は疎開な 48 カ国との契約についても認可し、2010 年 4 月の終わりまでに 2200 万以上のワクチンを供給する予定である。また、SAGE は既存の季節性インフルエンザワクチンのためのワーキンググループ同様に新型インフルエンザワクチンのためのワーキンググループを設立するという WHO 事務局からの提案を許可した。

\* 根拠の位置づけと批評

SAGE は根拠に基づいた政策を推薦するよう委託された。GRADE は少しの修正も加えられずに WHO 及び医療社会によって採用された。2008 年から GRADE に基づいた治療開発を行っており、WHO が行っているワクチン開発についての論文においても、GRADE は治療の効果を評価することに適していると評価され、研究構想を段階的にアプローチでき、結果の位置づけが可能であり、この方法は明瞭かつ分かり安いということから認可された。しかし、GRADE は内面的、外面的な妥当性が常に問い続けられており、疫学的な情報が広範であり、根拠と強みの質が一定でないとされた。SAGE は政策の本質を注意深く評価し考察しなければならないと勧告した。

\* 世界的ポリオ根絶への先駆け：

SAGEはポリオ根絶に際し、2010年 - 2012年に新しい戦略的計画を実施することを決め、いくつか特定の提案を行なった。(i) 月ごとの主な計画について掲示し、国際的に評価する(ii) SAGEが推薦する特定の開発の実現のために詳細な計画を立てる(iii) 必要に応じて、国毎または地域毎に技術援助を行い、計画の見直しを行う(iv) その目的ごとに専門家で構成されたグループを配置し、高い技術と最先端のアドバイスを受けることとした。

そして、SAGEはポリオ根絶諮問委員会(ACPE)が世界的ポリオ根絶に向けての基盤を築き、成功させるための重要な役割を担っているということを認識し、世界的ポリオ根絶のための予防接種開発や供給などの2010 - 2012年における活動のために、緊急に14億ドルの資金を募る機会が必要であると主張した。そして、根絶を完遂するために現状を把握し、新たな戦略計画、および資金の保障についてしっかり議論し、内容を掲示すると報告した(2010年6月出版予定)。

(金指美帆、藤野英己、田村由美)