

今週の話題：

＜予防接種の専門家で作られた戦略諮問グループ（SAGE）会議：2011年11月まとめと提言＞
 予防接種 SAGE 会議（2011年11月8～10日於ジュネーブ）の議論と結論、提言の要旨の報告

* 予防接種・ワクチン・生物製剤部門からの報告：

WHO の予防接種・ワクチン・生物製剤部門の責任者は、予防接種に関する世界的報告を、最近の進展、横断的課題と将来の機会と問題点を強調し発表した。

2010年の全世界のワクチン接種率は、ジフテリア - 破傷風 - 百日咳混合ワクチン（DTP3）85%、B型肝炎ワクチン 75%、インフルエンザ b 型（Hib）42%、肺炎球菌とロタウイルスワクチン併せて 6% しかないと推定され、多くの国々、特にアフリカや東南アジア地域は、地球規模での予防接種実施に関する展望と戦略（GIVS）の目標に達しなかった。主な課題は①不十分なサービス状態や社会から取り残された社会経済集団へのアクセス、②資金不足によるワクチンの在庫切れや世界的な数量不足、③不十分な計画、予算管理、出資者の調整、④政治的責任性の欠如と拡大予防接種計画（EPI）が終わるという誤解、である。また、①未実施国確認のためのアクセスする枠組みとツール、②法律で‘保護される’予算ライン設置の国への要求、③ワクチン回転資金制度と改良ワクチン需要の予測、④包括的複数年計画の実現可能な年間行動計・予算化、⑤予防接種に関する効果的な国立技術諮問集団と省庁間での調整委員会の創設、⑥高水準アドボカシーの増加、ワクチン接種‘推進派’による視察、ミレニアム開発目標 4・5 に焦点化すること、プライマリーヘルスケアの復活などが、WHO 地方事務所によって解決された。

ワクチン導入は加速するので、各国は更なるワクチン低温流通能力の拡大を求められる。WHO は 2020 年に新ワクチン導入に対し貯蔵容量を増加するために、世界ワクチン予防接種同盟への 5～7 千万ドル支援が必要と見積もっている。ワクチン導入後の劇的な髄膜炎の減少を監視調査は示しており、2013 年までに 1 歳未満の乳幼児の免疫とその持続期間や用量とスケジュールの研究結果が期待される。

麻疹と風疹の WHO SAGE ワーキンググループは、新しい国際的な麻疹と風疹の戦略計画を進めている。西太平洋地域では 1980 年代初頭から麻疹患者の 99% が減少し、東南アジアとインドは最終的に麻疹ワクチンの 2 回接種を導入した。2011 年にヨーロッパ地域で麻疹が流行し、東地中海地域 7 カ国ではほぼ掃滅しているが、アフガニスタン、カタール、ソマリアは 2010 年の麻疹感染率が高かった。ジブチ、パキスタン、ソマリアは監視調査が不十分で、アフリカでは 2010 年と 2011 年に麻疹の大流行があったが、世界全体としての進捗を SAGE は認めた。

全ての子どもへのワクチン接種にとって国の責任が重要と強調した。ワクチンで予防可能な疾病について、源泉国への最適な予防接種プログラムの導入など、健康全般システム強化のための予防接種プログラムの可能性を示した。

* ワクチン予防接種世界同盟（GAVI）からの報告：

GAVI は、SAGE との今後の協力分野として、安全性のモニタリング、監視調査の強化、最適な配送と投与スケジュール化、重要な研究課題の同定、血清型の代替品の影響、疾病の負担と影響の推定、目標製品プロファイルの見直しなどをあげた。現在、5 価、肺炎球菌、ロタウイルス、A 型髄膜炎、黄熱、および麻疹ワクチンの導入に適した国を支援し、ヒトパピローマウイルス、日本脳炎、風疹、腸チフスのワクチンの支援に優先順位をつけている。2015 年までの GAVI 戦略のために 2011 年 6 月に 43 億ドルを約束した。

ワクチンに対する大きな需要は明らか（74 ワクチンに対して 50 カ国もの申し込み）であり、価格低下に加え、持続可能性、資金などの問題がある。SAGE は、低・中所得国や大きな国により強く注意が必要であるとし、保険制度の強化の重要性を強調した。

* 他の諮問委員会からの報告：

SAGE は 2011 年 6 月のワクチン安全性に関する世界諮問委員会（GACVS）の 2011 年 6 月の会議、WHO 予防接種実施諮問委員会（IPAC）の 2011 年 4 月と 9 月の会議、定量予防接種とワクチン関連研究諮問委員会（QUIVER）の 2011 年 10 月の会議、生物製材基準専門委員会（ECBS）の 2011 年 10 月の会議から報告した。

ヘルスケアの中で使用される水銀含有製品（虫歯の穴を埋める歯科用アマルガムやワクチンの防腐剤として使用されるチオマサルなど）については、健康被害とワクチンに使用されるチオマサルの量には関連性がないことが研究で示されている。チオマサル含有多回投与ワクチンによる予防接種は、子どもの 64% 以上を高死亡率 4 疾患（ジフテリア、破傷風、百日咳およびインフルエンザ）から保護し、120 カ国以上で使用され、2010 年少なくとも 140 万人の乳幼児の死亡を防いだ。水銀含有製品からの解放を望む国は多く、水銀非含有製品への移行は代替品が経済的にも技術的にも実用可能であり、供給が途切れず入手可能であれば実現できる。INC3 中、ワクチン用のチオマサルの代わりとして代替品（例えば 2-フェノキシエタノール）に関する議題もあったが、改めて発展途上国の子供たちの何百万もの命を救っているチオマサル含有ワクチンの重要性を再確認し、安全性の問題が指摘されていないことを強調した。SAGE は国際予防接種製作における防腐剤の代替品の広範な影響を検討する。

* ポリオ根絶：

世界的ポリオ根絶の失敗は、地球規模の公衆衛生緊急事態となり、どのような場合でも許容できないと SAGE は明確に述べた。その失敗は世界予防接種の取り組みとプライマリヘルスケアに悲惨な影響を及ぼすため、ポリオ根絶が予防接種普及のための優先事項であると強調した。

「根本的問題を対処できれば・・・予定通り 2012 年末までにポリオの伝染を断つ」という GPEI に対し、IMB は政府役人や責任のあるパートナー組織スタッフ両方の緊急必要性を強調し、SAGE はこれを強く支持した上で、更に 2 点追加した。第一に、感染制御に失敗した個人、施設、政府の全てのレベルで、根絶活動の有効性改善の緊急性を認識する、第二に感染国における感染制御失敗の根源の詳細を明確にする報告書の作成などである。

SAGE は、旅行情報や予防接種勧奨のための国際機構の利用調査を WHO に依頼した。

ポリオ残存 4 か国の 1 つであるインドで、野生型ポリオウイルス (WPV) は 2011 年 1 月以来報告がないという GPEI の成果がある。インドにおける根絶取組の (スタッフの責任と政府の監視を保証するためのメカニズムを含む) 主要点は、他の伝染病地域にモデルとなるかもしれない。

また 3 型 WPV の症例数は世界的に低い状態だが、2011 年症例数は 2010 年以来実質的に減少してはいない。パキスタンからの野生型ポリオウイルス (WPV) 流入に対する中国の急速かつ包括的な反応 (一価経口ポリオウイルスワクチン 1 型 (mOPV1) 特急生産と地域協議の開催など) は成功であるが、いくつかの感染国及びポリオ根絶のための全面的努力が弱いところ (特にパキスタンと北部ナイジェリア) への段階的進捗を誇張しないよう SAGE は注意喚起した。

ポリオ根絶をより緊密に行うための新しい戦略と「最終段階」作業に関係して、SAGE は、「PV ワーキンググループ」の権限を拡大し「SAGE ワーキンググループ」と改称する。SAGE は、WHO は根絶前に Sabin ポリオウイルス (経口生ポリオワクチン) 同時廃止よりも、定期予防接種の 3 価経口 (tOPV) から 2 価経口ポリオウイルスワクチンへの切り替えに取り組むほうがよいと再確認した。

* ワクチンの 10 年：

ワクチン協働 10 年 (DoVC) は、GIVS の成功を基盤として世界的連合を作り、ワクチンで予防可能な疾病の罹患率と死亡率をコントロールする予防接種を完全実現しようという新発案である。2011 年 5 月の第 64 回世界保健総会 (WHA) は包括的な目標を支持し、2012 年 5 月の WHA に提出される地球規模ワクチン行動計画 (GAVP) の策定を求めた。

DoVC 運営委員会は最新版進行状況と GVAP の初草案を提示した。DoVC は、予防接種とは健康上の権利であり、すべての人の予防接種へのアクセスは世界的公平性の主要要素であるという。SAGE は草案の全体的方向を支持し、いくつかの重大な変更を提案した。第一に GVAP はより刺激的で革新的な、従来の EPI 幼児期以外にも予防接種の利点を拡張していくこと。第二に、少数の主要な、もしそれが入れれば重要な影響を持つ「ゲーム・チェンジャー」を識別するための計画チーム。第三に SAGE は、DoVC は予防接種世界規模プログラムを妨害するワクチン接種へのためらいに対する強い取り組み、である。

SAGE は国の所有権と責任に焦点を当てることは良いが、質のモニタリングと監視調査のための資金を継続すると提案した。SAGE は保健制度強化の焦点と、プライマリヘルスケアの重要な柱としての予防接種プログラム利用のために提供される機会を強調した。特にワクチンプログラムとヘルスケアプログラムの 2 軸を統合し健康増進への影響を最大にすること (例えば思春期/女性の健康増進プログラムに HPV 予防接種の統合) である。

SAGE は 2011 年 11 月～翌年 2 月に計画されたメンバー国との DoVC 協議を強く支持した。2012 年 2 月の臨時会議で DoVC 事務局は、GVAP 草案に対する SAGE の多くのコメントに応えるだろう。

* 世界的ワクチン安全計画：

過去 18 カ月にわたり WHO はパートナーとともに世界的ワクチン安全計画を作成した。低・中所得国におけるワクチンの医薬品安全性監視能力を強化するためのこの戦略的計画は、国内・国際的予防接種実施主体が、ワクチンの安全性について、ワクチン管理とコミュニケーションインフラの差に立ち向かうためにどのように協力できるかに焦点化された。

SAGE はワクチンの医薬品安全性監視 (ワクチンや予防接種の悪影響の防止、有害事象の検出・評価・理解・コミュニケーションに関連する活動と科学と定義される) が世界的な予防接種活動のさらなる強化に重要であると強調した。計画に含まれる以下 8 項目の実行は重要である。

- (i) ワクチン安全性監視システムの強化
- (ii) ワクチン安全性シグナルの評価能力の強化
- (iii) ワクチン安全性コミュニケーション計画の開発、リスクの認識、ワクチン投与後有害事象 (AEFI) と危機の迅速管理の準備
- (iv) ワクチンの医薬品安全性監視のための世界共通のツールや方法の開発
- (v) すべての段階での法規・規制・管理的枠組みの確立
- (vi) ワクチンの医薬品安全性監視の地域的・国際的技術支援基盤の強化

- (vii) ワクチン安全性問題に関する専門家の科学的アドバイスを利用可能化
- (viii) 各国政府と国際機関と製造者間の適切な相互交流のためのシステム設置

SAGE は「効果的なワクチンの医薬品安全性監視システムはすべての国に設立される」と改訂された計画ビジョン宣言を支持し次の 3 つの戦略的目標を述べた。

- (1) 低・中所得国にワクチン安全性活動の最小限の能力を持つよう援助する。
- (2) 国々のワクチン安全性評価能力を増強する。
 - a) 新規ワクチンの導入
 - b) 固有の人口特性に応じたワクチンの導入（例えば高い HIV 感染率の人口）
 - c) 予備審査を経たワクチンの製造と使用両方
- (3) 世界的なワクチン安全性支援組織の設置

SAGE は、ワクチンの安全性監視と安全性懸念に対応する国の責任が重要であり、WHO とそのパートナーによって主導される計画実行中は国の特徴に焦点があてられるべきであるとした。SAGE は GAVI 同盟とその他のパートナーにこれらの実施を支援するよう依頼した。

*** ワクチンの普及率：**

国別予防接種国内普及率推計は WHO よ UNICEF 手法により出されるが、2009 年 QUIVER はその手法強化についてのガイダンスし、2011 年現在の手法となった。

多くの国々の分子と分母の制限が議論され、改善のための多くの国（特に WHO アメリカ地域の国々）の継続的取組を認めた。しかし普及率推計には限界があり、普及率の実績主義で資金を提供することに SAGE は警告した。WHO は普及率の評価の適切な方法を特定し、バイオマーカー収集・分析・解釈のガイドラインを開発し、今後データ収集・分析・普及を改善するかもしれない。SAGE は、普及率と感受性の推計評価を向上させるかもしれない緊急現場診断を含む生物学的検体収集のための新しい研究を WHO が支援するよう勧告し、これらの研究トピックスは QUIVER の課題に含まれるだろう。

SAGE は WHO が国の予防接種プログラムとの協働を強めるよう勧告し、ワクチンで予防可能な疾病の発生率と重症度の低下に関する予防接種の影響の分析を切望した。

*** ワクチンで予防できる疾病監視調査：**

WHO は、開始されて間もない小児細菌性髄膜炎とロタウイルスの監視調査を拡大し、開発・導入計画が加速された肺炎球菌とロタウイルスからの監視調査とインフルエンザ B 型実践を、ロタウイルス下痢の監視調査ネットワーク見張りサイト（研究施設が支援しトレーニングや質保証プログラムの管理、遺伝子型や血清型の分離テストを実施）と選ばれたコミュニティに発生した侵襲性細菌性疾患の監視調査（全国監視調査能力に基づく層の監視調査）に組み込んだ。2010 年に、61 メンバー国の 175 の見張りサイトが WHO ロタウイルス監視調査ネットワークに参加した。100 以上の症例と検体の両方を毎月テストし、入院下痢症例 40%の中央値はロタウイルス陽性であった。

2010 年には 49 メンバー国から 121 の見張りサイトが IB-VPD に参加した。これらのサイトは髄膜炎が疑われる 30457 症例を共同で調査し、インフルエンザ B 型、肺炎球菌、髄膜炎菌が 2380 検体から検出された。同年第 2 層サイトでも 15454 肺炎症例を調査し、37 のインフルエンザ B 型と 162 の肺炎球菌を含む 931 の血液培養からバクテリアが検出された。

西太平洋地域の 4 か国の経験は侵襲性細菌性監視調査において成功（モンゴルへのワクチン導入後 Hib 髄膜炎消失）と課題（標準化された症例確認と登録、検体収集におけるデータの質と IB-VPD の確定診断が定まらないこと）を説明している。強化策は健康省によるシステムの総括管理と適切なサイト選択と指導、データ管理の強化、確定診断の改善（例えば肺炎球菌髄膜炎の診断に免疫クロマトグラフィ検査の使用）等である。SAGE は新しいワクチン導入の監視調査の重要性を認め、調査監視見張りサイトの階層モデルを支持し、国の意思決定及び地域ヘルスケアの全体の質に関する監視調査の肯定的影響を示した。

SAGE はロタウイルス調査監視ネットワークがうまく機能し、国の意思決定に役立ったが、IB-VPD ネットワークはまだ長期的支援が必要で、見張りサイトの重要性も強調した。SAGE は IB-VPD 調査監視ネットワークの質を改善するための特別 TAG の勧告を支持し、国の責任が増強され保健省が監視調査（見張りサイトの質の保証）の資金を増やすよう求めた。

*** 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV-7）使用状況における血清型交換のレビュー及び PCV10/PCV13 世代への影響：**

WHO は PCV 7 導入後の肺炎球菌血清型疫学の利用可能なデータの系統的分析を行った。その目的は、PCV 導入後の血清型交換の発生と範囲を文書化し、PCV 導入後の血清型変化に関わる要因を評価し、PCV 新製法での血清型交換の監視調査特性を定義することであった。PCV を導入した国の 71 人の調査者が、IPD の調査に協力を依頼され、潜在的関係のあるデータを保持する 38 人の調査者（53%）がデータを出すことに同意した。そのうち 17 人が、データに含める下記の適格基準に適合していた。SAGE は分析の結果、PCV の導入で、非ワクチン血清型の発生率の増加にもかかわらず 5 歳未満の子供における全般的な

IPD は減少したと結論した。また非ワクチン要素と特定の監視調査の特性を検証し、PCV 導入の影響を監視するための肺炎球菌疾患の調査データの解釈の際に大きな注意が必要とした。SAGE は PCV の影響のモニタリングと PCV の政策決定を更新することを勧告した。高品質の監視調査は、疫学プロファイルを表す決められた母集団において、疾患発生率の評価を PCV 導入 2 年前には始め導入後 5 年は継続され確立されるべきである。そのような監視調査は現在全ての国で必要とされているわけではなく、それができないことが低所得国の PCV 導入を妨げてはならない。

*** 肺炎球菌結合ワクチン (PCV) の最適化スケジュール :**

定期的予防接種プログラムにおける最近の WHO の PCV に関する推奨は初回 3 投与 (3p+0) である。詳細な研究検討のあと、3p+0 スケジュールに加えて、スケジュールとして 9 から 15 か月の間に追加免疫を投与する 2p+1 の使用に新たなエビデンスも認められた。SAGE 会員は、3p+0 と 2p+1 スケジュールの両方が異なるシナリオで使用されることが受け入れ可能であると合意し、3p+0 と 2p+1 を選ぶ際に、国々が地域的に、肺炎球菌疾患の疫学と感染を含む関連要因とワクチン接種普及率とワクチン接種の適時性を考慮すべきであるとした。

*** 新結核ワクチン :**

2006 年 11 月、SAGE は結核 (TB) ワクチンの開発の情報を示された。その時以来、結核 (TB) コミュニティは新しいワクチン候補の豊かな製造ラインの開発を始め、新しいワクチン候補のうち 12 は臨床試験中である。現在のワクチン及び試験の状況がレビューされ、幼児以外の目標母集団に TB ワクチンを利用することが、成人、青年、子供のための世界的予防接種プログラムの必要性を強調すると SAGE は述べた。SAGE は初期の考察が発展途上国ワクチンメーカーへの技術移転に使われ、また WHO の TB ワクチン技術専門家集団の設立を支持し、WHO の資金調達必要性を強調した。

*** A 型肝炎ワクチン使用に関するエビデンスと勧告 :**

WHO 初の A 型肝炎ワクチンの政策方針が 2000 年に出て以来、A 型肝炎の疫学、A 型肝炎ワクチンの供給増加、公衆衛生の利益をもたらす新しいエビデンスが生まれ、2010 年に肝炎予防と制御に包括的アプローチを命ずるウイルス感染に関する世界保健会議決議 (WHA63.18) が採択された。SAGE の A 型肝炎ワーキンググループは、A 型肝炎ワクチンの安全性と効能、曝露後の予防、定期予防接種プログラムで使用される A 型肝炎ワクチンが公衆衛生に与える影響、防御期間に関する科学的エビデンスから、不活性化 A 型肝炎ワクチン 2 回接種の効能と安全性に関する強いエビデンスを結論づけた。また A 型肝炎ワクチンは効能、使いやすさ、コストの点から曝露後予防のための免疫グロブリン (Ig) より優れていることが分かった。SAGE は、A 型肝炎予防接種はウイルス性肝炎を予防し制御するための包括的計画の一部であり、予防接種プログラムの中に統合することを支持した。

国々は A 型肝炎ワクチンの導入の決定支援ツール (流行レベル、導入の費用対効果の評価) を必要とする。また導入に続き、調査監視と研究データによって生成される死亡率と罹患率に関する情報を使い A 型肝炎ワクチンの影響の評価を行うことも重要である。

SAGE は、国々の A 型肝炎ワクチン導入の決定をガイドするために、改訂された A 型肝炎ポジションペーパーを草案するよう勧告し、1 回投与スケジュールに関する全データを検討するワーキンググループの設置を求めた。

(赤井雅享、四本かやの、中園直樹)